



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0046039

A61K 9/00; A61K 31/00; A61K 31/198; (13) B
A61K 31/401; A61K 31/405; A61K
(51)^{2022.01} 31/4172; A61P 3/00; A61K 45/06; A61K
9/16; A61K 9/20; A61K 9/50; A61K
9/51; A23L 33/175; A61K 33/00

(21) 1-2018-01248

(22) 27/09/2016

(86) PCT/IB2016/055773 27/09/2016

(87) WO 2017/055997 06/04/2017

(30) 62/233,695 28/09/2015 US

(45) 26/05/2025 446

(43) 25/07/2018 364A

(73) APR APPLIED PHARMA RESEARCH S.A. (CH)

Via Corti 5, 6828 Balerna, Switzerland

(72) REINER, Alberto (IT); REINER, Giorgio (IT).

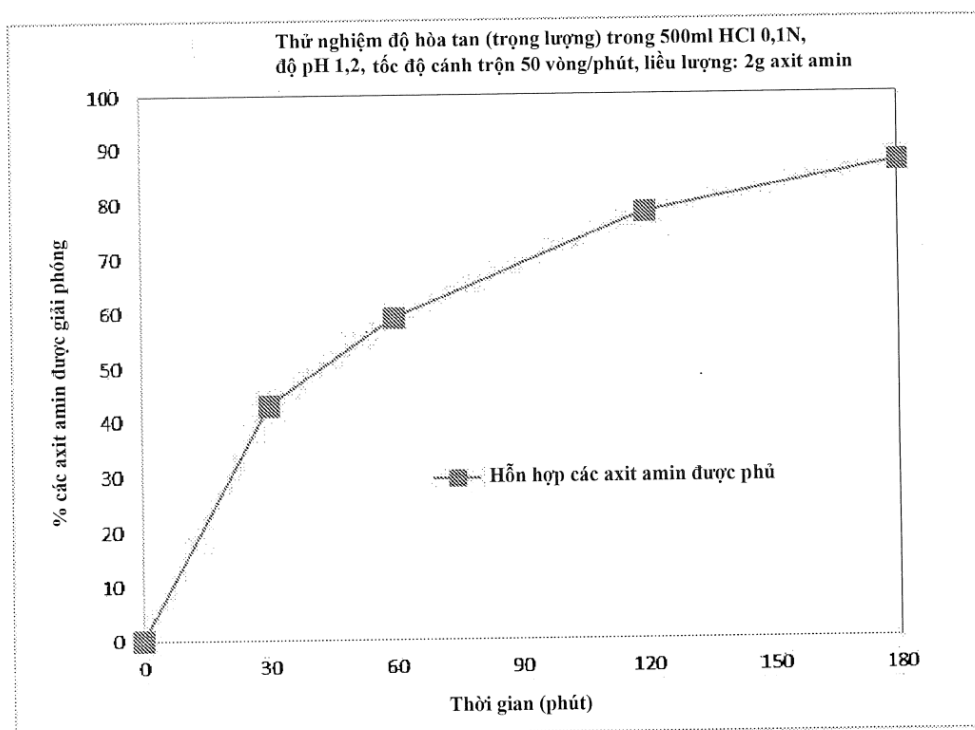
(74) Văn phòng Luật sư Ân Nam (ANNAM IP & LAW)

(54) CHẾ PHẨM AXIT AMIN ĐƯỢC DÙNG THEO ĐƯỜNG MIỆNG GIẢI PHÓNG
CÓ ĐIỀU CHỈNH VÀ PHƯƠNG PHÁP TẠO RA CHẾ PHẨM NÀY

(21) 1-2018-01248

(57) Sáng chế đề xuất chế phẩm chứa các axit amin giải phóng có điều chỉnh và phương pháp tạo ra chế phẩm này để điều trị và quản lý các bệnh do suy giảm chuyển hóa axit amin bằng cách cải thiện được động học, chuyển hóa và sử dụng.

FIG.6



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế liên quan đến các chế phẩm dùng theo đường miệng của các axit amin với độ chính xác về liều lượng được cải thiện, chất lượng mùi vị được cải thiện, và được động học được cải thiện đối với hiệu quả điều trị tối ưu.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các axit amin là các khối cấu trúc cần thiết trong việc tổng hợp các protein trong cơ thể người, được lấy chủ yếu từ các nguồn protein trong chế độ ăn uống. Cơ thể người sử dụng mười chín axit amin cấu hình L riêng rẽ để tổng hợp protein. Một số các axit amin này được đề cập đến như là “các axit amin thiết yếu” bởi vì cơ thể không thể tổng hợp chúng một cách độc lập. Các axit amin khác không “thiết yếu” bởi vì cơ thể có thể tổng hợp chúng.

Sự phân hủy của các protein trong chế độ ăn uống thành các axit amin bắt đầu từ trong dạ dày, nhờ hoạt tính kết hợp của pepsinogen, pepsin và axit hydrocloric thành oligopeptit. Tiếp tục phân hủy trong tá tràng sau khi chuyển từ dạ dày thông qua môn vị, nơi mà hoạt tính kết hợp của sự tiết mật, bicarbonat và các enzym tuyến tụy có thể sản xuất các axit amin riêng lẻ. Montgomery R. et al., 1988; Baracos, 2004. Sau đó, các axit amin được giải phóng được hấp thụ từ ruột non vào tĩnh mạch cửa theo các quá trình vận chuyển có sự bố trí cố định trong không gian hoạt động đặc hiệu cho các axit amin. Sự tiết các axit amin vào trong ruột non là cơ chế đồng thời. Cũng có thể hấp thụ dipeptit và tripeptit từ ruột non, nhưng chúng cũng bị thủy phân thành các axit amin trong tế bào ruột. Các quá trình này phụ thuộc phần lớn vào pH. Khi thức ăn được tiêu hóa, dạ dày tiết ra axit hydrocloric và pH giảm xuống ở khoảng 2. Sau van môn vị, độ pH tăng dần từ 4 lên xấp xỉ 7 nhờ sự tiết mật kiềm. Hệ chất đệm hoạt động để ngăn các giá trị pH lớn hơn khoảng 7,5 đến 7,8.

Thời gian cần để phân hủy các protein trong chế độ ăn uống là tổng thời gian dành cho giai đoạn làm rỗng dạ dày và thời gian cần để thủy phân trong ruột non. Thời gian cần cho cả hai quá trình này có thể khác nhau tùy thuộc vào lượng thức ăn nạp vào,

lượng protein nạp vào, bệnh và các thuốc điều trị đồng thời, với lượng thức ăn nạp vào là yếu tố quyết định phổ biến nhất. Amidon *et al.*, 1995 báo cáo rằng thời gian làm rỗng dạ dày mất khoảng 3,5 giờ sau khi dùng bữa ăn giàu chất béo, mất khoảng 1,5 giờ sau khi dùng bữa ăn bình thường, và mất khoảng 10 đến 20 phút sau khi uống 250 ml nước. Keohane *et al.*, 1985 báo cáo thời gian cần để thủy phân axit amin trong ruột non, trung bình là khoảng ba giờ, và rằng thời gian này khác nhau đối với các protein và axit amin riêng biệt. Sự thủy phân này bắt đầu xảy ra ngay sau khi dạ dày rỗng, sau khi đi qua van môn vị, và kéo dài vài giờ trong đường ruột thứ nhất của ruột non, cụ thể là hồng tràng.

Các axit amin thường được dùng như là bổ sung vào chế độ ăn để tạo điều kiện thuận lợi tổng hợp protein, cụ thể là nhằm làm tăng khối cơ. Các hỗn hợp được điều chế cụ thể của các axit amin cũng được dùng để hỗ trợ sức khỏe dinh dưỡng của các cá nhân với các hạn chế và yêu cầu chế độ ăn kiêng đặc biệt. Ví dụ, ở người mắc phenylketone niệu, cơ thể không có khả năng chuyển hóa phenylalanin thành tyrosin do thiếu các enzym cần thiết. Thay vào đó phenylalanin phân hủy thành một số sản phẩm phụ độc hại. Montgomery *et al.*, 1988; Waisbren *et al.*, 2007.

Phenylalanin là axit amin thiết yếu mà thường được chuyển hóa thành tyrosin bằng enzym phenylalanin hydroxylaza. Ở người mắc phenylketone niệu, enzym này vắng mặt hoặc không hoạt động đúng, và phenylalanin bị tách nhóm cacboxyl hóa thành các hợp chất khác nhau, ba trong số chúng có độc tính: phenylpyruvat, phenyl lactat và phenyl axetat. Bởi vì sự ức chế chuyển hóa, lượng phenylalanin nạp vào trong chế độ ăn phải được giảm trong khi cung cấp axit amin tyrosin bằng chế độ ăn là không thể thiếu. Ney D. M. *et al.*, 2014; Dioguardi, 2011; Waisbren *et al.*, 2007.

Chiến lược quản lý hiệu quả phenylketone niệu bao gồm các chế phẩm axit amin được điều chế đặc biệt mà loại bỏ phenylalanin trong khi bổ sung tyrosin. Bởi vì phenylalanin không thể loại bỏ khỏi hầu hết các nguồn protein trong chế độ ăn, sự bổ sung axit amin này thường diễn ra trong các protein trong chế độ ăn, sẽ được loại bỏ hoàn toàn khỏi chế độ ăn. Vliet Van D. *et al.*, 2014. Tuy nhiên, các bệnh nhân này cũng có thể được điều trị với chế độ ăn được kiểm soát cẩn thận của các protein mà có rất ít phenylalanin. Gropper S. S. *et al.*, 1991.

Các ví dụ về các chế phẩm axit amin được bán để quản lý phenylketone niệu bao gồm các chế phẩm được bán như là Antifen™, Nutricia XP2™ (Maxamaid) và Milupa PKU2™ (Secunda). Nutricia XP2™ và Milupa PKU2™ cũng chứa các vitamin và chất

khoảng. Bảng A dưới đây đưa ra công thức của các sản phẩm này, được dựa trên khoảng 100 g axit amin trong mỗi công thức, không kể hàm lượng vitamin và chất khoáng.

Bảng A

	Antifen ^{TM 1}	Nutricia XP2 ^{TM 2}	Milupa PKU2 ^{TM 3}
<i>Thành phần</i>	g	g	g
Alanin	7,60	4,05	4,03
Arginin	7,83	7,20	3,32
Axit Aspartic	11,30	6,70	9,48
Cystin	1,17	2,66	2,25
Axit glutamic	-----	-----	19,92
Glutamin	12,50	4,94	-----
Glyxin	4,80	6,35	2,25
Histidin	2,73	4,11	2,25
Isoleuxin	3,23	6,35	5,69
Leuxin	7,20	10,86	9,37
Lysin	8,19	7,37	6,64
Methionin	2,14	1,73	2,25
Prolin	4,89	7,70	9,01
Serin	8,10	4,66	4,98
Taurin	0,25	1,17	-----
Threonin	3,80	5,33	4,51
Tryptophan	1,25	2,14	1,66
Tyrosin	7,50	9,64	5,57
Valin	5,40	6,97	6,64
Carnitin	0,11	0,06	0,18

¹ <http://www.dmfmetabolic.it/wp-content/uploads/2013/10/AntifenIntegrale.pdf>

² <http://www.nutricia.it/prodotti/xp2-maxamaid/>

³ <http://www.nutricia.it/prodotti/pku-2-secunda/>

Các điều kiện khác đối với việc điều chế đặc hiệu các chế phẩm axit amin được sản xuất và được dùng bằng cách sử dụng chiến lược tương tự để tạo ra các axit amin thiết yếu và không thiết yếu nhưng loại bỏ các axit amin mà cơ thể không có khả năng

chuyển hóa, bao gồm bệnh tyrosinemia, leuxin huyết, axit metylamlonic huyết, homocystin niệu, chứng tăng glixin - huyết, axit isovaleric huyết, axit propionic huyết và axit glutamic huyết (loại II, IIA hoặc IIB)

Các axit amin tự do có khả năng gây ra nhiều bất lợi so với các protein có trong tự nhiên, do sự hấp thụ nhanh chóng của các axit amin, tạo ra lượng axit trong chế độ ăn cao hơn, đặc biệt khi dùng liều cao hơn.

Ngoài ra mùi vị và hương vị của một số chế phẩm axit amin có bán trên thị trường là không tốt, làm cho chúng rất khó khăn để nhiều người ăn uống thường xuyên, đặc biệt là trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ. Thêm vào đó, các chế phẩm này được giải phóng tức thời khi dùng, dẫn đến mô hình hấp thụ rất khác với khi protein được tiêu hóa.

Một mục đích của sáng chế là để giới hạn gây ra sự dị hóa axit amin khi các axit amin tự do được tiêu hóa và áp đảo khả năng chuyển hóa của cơ thể.

Mục đích khác của sáng chế là để cải thiện mùi vị của các chế phẩm axit amin khi được dùng qua miệng.

Mục đích khác nữa của sáng chế là để tạo ra các liều duy nhất của các axit amin mà có thể được dùng trực tiếp mà không cần hoàn nguyên.

Mục đích khác nữa của sáng chế là tạo ra các chế phẩm của các axit amin với các đặc tính giải phóng có điều chỉnh, mô phỏng gần hơn mô hình hấp thụ của protein khi dùng qua đường miệng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các chế phẩm axit amin giải phóng có điều chỉnh đã được phát triển để vượt qua những hạn chế nêu trên. Các chế phẩm có thể được chấp nhận hơn và, quan trọng nhất, mô phỏng đặc tính giải phóng của các axit amin từ các nguồn thức ăn có nguồn gốc tự nhiên. Cụ thể là, các chế phẩm này sử dụng cơ chế làm chậm giải phóng mà biến đổi sự giải phóng của các axit amin từ chế phẩm để mô phỏng tỷ lệ giải phóng của các axit amin từ các protein có trong tự nhiên.

Trong các thử nghiệm giới hạn được thực hiện đến nay, một số axit amin riêng lẻ và các hỗn hợp của các axit amin, khi biến đổi để đạt được các tiêu chí giải phóng in vitro cụ thể, đã chứng minh sự cải thiện vượt trội về mặt thống kê về nồng độ trong huyết tương của các axit amin so với các chế phẩm axit amin tự do tương đương. Do đó, theo phương án chính thứ nhất, sáng chế đề xuất chế phẩm axit amin được dùng theo

đường miệng chứa một hoặc nhiều axit amin giải phóng có điều chỉnh trong đó chế phẩm chứa 2 g axit amin giải phóng có điều chỉnh giải phóng không quá x% axit amin giải phóng có điều chỉnh trong 30 phút thử nghiệm hòa tan được thực hiện trong <711> USP 39 NF 34, thiết bị cánh trộn, ở nhiệt độ 37 °C, trong 450 hoặc 500 mL, axit hydrocloric 0,1 N (pH là 1,2), tốc độ cánh trộn 50 vòng/phút, trong đó x% là 90%, 80%, 70%, 60%, 50% hoặc thậm chí là 40%.

Theo nghiên cứu khả dụng sinh học in vivo ở động vật, đã bắt ngờ phát hiện ra rằng isoleuxin, leuxin, tyrosin, và valin, khi biến đổi để giải phóng như mô tả ở đây, luôn có nồng độ tối đa trong máu thấp hơn đáng kể so với nồng độ tối đa được tạo ra bởi chế phẩm axit amin tự do tương đương. Do đó, theo phương án chính thứ hai, sáng chế đề xuất chế phẩm axit amin được dùng theo đường miệng chứa axit amin giải phóng có điều chỉnh được chọn từ arginin, isoleuxin, leuxin, tyrosin và valin, trong đó chế phẩm chứa 2 g axit amin giải phóng có điều chỉnh giải phóng không quá x% axit amin giải phóng có điều chỉnh trong 30 phút thử nghiệm hòa tan được thực hiện trong <711> USP 39 NF 34, thiết bị cánh trộn, ở nhiệt độ 37 °C, trong 450 hoặc 500 mL, axit hydrocloric 0,1 N (pH là 1,2), tốc độ cánh trộn 50 vòng/phút, trong đó x% là 90%, 80%, 70%, 60%, 50% hoặc thậm chí là 40%.

Phương án chính khác đề cập đến nhóm cụ thể bao gồm các axit amin - các axit amin mạch nhánh - và phát hiện bắt ngờ rằng toàn bộ các axit amin mạch nhánh khi biến đổi để giải phóng như được mô tả ở đây, tạo ra C_{last} cao và C_{max} thấp hơn đáng kể so với C_{max} và C_{last} được tạo ra bởi chế phẩm axit amin tự do tương đương. Do đó, theo phương án chính khác, sáng chế đề xuất chế phẩm axit amin được dùng theo đường miệng chứa một hoặc nhiều axit amin mạch nhánh giải phóng có điều chỉnh trong đó chế phẩm này chứa 2 g axit amin mạch nhánh giải phóng có điều chỉnh giải phóng không quá x% axit amin giải phóng có điều chỉnh trong 30 phút thử nghiệm hòa tan được thực hiện trong <711> USP 39 NF 34, thiết bị cánh trộn, ở nhiệt độ 37 °C, trong 450 hoặc 500 mL, axit hydrocloric 0,1 N (pH là 1,2), tốc độ cánh trộn 50 vòng/phút, trong đó x% là 90%, 80%, 70%, 60%, 50% hoặc thậm chí là 40%.

Phương án chính khác nữa đề cập đến nhóm cụ thể khác của các axit amin - các axit amin thiết yếu - mà khi biến đổi để giải phóng như được mô tả ở đây, tạo ra ngoài mong đợi C_{last} cao hơn đáng kể và C_{max} thấp hơn đáng kể so với chế phẩm axit amin tự do tương đương. Do đó, theo phương án chính khác nữa, sáng chế đề xuất chế phẩm axit

amin được dùng theo đường miệng chứa một hoặc nhiều axit amin thiết yếu giải phóng có điều chỉnh trong đó chế phẩm chứa 2 g axit amin thiết yếu giải phóng có điều chỉnh giải phóng không quá x% axit amin giải phóng có điều chỉnh trong 30 phút thử nghiệm hòa tan được thực hiện trong <711> USP 39 NF 34, thiết bị cánh trộn, ở nhiệt độ 37 °C, trong 450 hoặc 500 mL, axit hydrocloric 0,1 N (pH là 1,2), tốc độ cánh trộn 50 vòng/phút, trong đó x% là 90%, 80%, 70%, 60%, 50% hoặc thậm chí là 40%.

Phương án chính khác nữa đề cập đến nhóm khác của các axit amin - các axit amin trung tính lớn (ngoại trừ phenylalanin, tyrosin và methionin) - mà khi biến đổi để giải phóng như được mô tả ở đây, sản xuất ngoài mong đợi C_{last} cao hơn đáng kể và C_{max} thấp hơn đáng kể so với chế phẩm axit amin tự do tương ứng. Do đó, theo phương án chính khác nữa, sáng chế đề xuất chế phẩm axit amin được dùng theo đường miệng chứa một hoặc nhiều axit amin trung tính lớn giải phóng có điều chỉnh, trong đó chế phẩm chứa 2 g axit amin trung tính lớn giải phóng có điều chỉnh giải phóng không quá x% axit amin giải phóng có điều chỉnh trong 30 phút thử nghiệm hòa tan được thực hiện trong <711> USP 39 NF 34, thiết bị cánh trộn, ở nhiệt độ 37 °C, trong 450 hoặc 500 mL, axit hydrocloric 0,1 N (pH là 1,2), tốc độ cánh trộn 50 vòng/phút, trong đó x% là 90%, 80%, 70%, 60%, 50% hoặc thậm chí là 40%.

Theo phương án chính thứ bảy, sáng chế đề xuất chế phẩm axit amin được dùng theo đường miệng chứa hỗn hợp axit amin không thiết yếu giải phóng có điều chỉnh trong đó chế phẩm chứa 2 g axit amin giải phóng có điều chỉnh giải phóng không quá x% axit amin giải phóng có điều chỉnh trong 30 phút thử nghiệm hòa tan được thực hiện trong <711> USP 39 NF 34, thiết bị cánh trộn, ở nhiệt độ 37 °C, trong 450 hoặc 500 mL, axit hydrocloric 0,1 N (pH là 1,2), tốc độ cánh trộn 50 vòng/phút, trong đó x% là 90%, 80%, 70%, 60%, 50% hoặc thậm chí là 40%.

Tốt hơn là, các chế phẩm ở dạng hạt ăn được mà được trộn với các thức ăn khác chẳng hạn như sữa chua, hoặc các viên nén lớn có thể nhai mà không thể nuốt được toàn bộ, nhưng phải ăn như bánh quy trong vài lần cắn. Lượng axit amin trong các chế phẩm liều đơn vị sẽ phụ thuộc các nhu cầu chuyển hóa của cá nhân đang được điều trị thường phụ thuộc vào các hoạt động thể chất, cân nặng, giới tính và độ tuổi của cá nhân, và xem cá nhân có bị rối loạn chuyển hóa giới hạn lượng nạp vào một hoặc nhiều axit amin như được mô tả chi tiết hơn ở đây.

Chế phẩm có thể chứa một, tất cả, hoặc hỗn hợp bất kỳ của các axit amin thiết yếu và không thiết yếu, và có thể được thiết kế đặc hiệu cho bất kỳ ứng dụng mà sự bổ sung axit amin được mong đợi. Các chế phẩm đặc biệt rất thích hợp với việc điều trị cho người mắc các rối loạn xử lý axit amin chẳng hạn như phenylketone niệu, tyrosinemia, leuxin huyết, axit metylamlonic huyết, homocystin niệu, chứng tăng glixin - huyết, axit isovaleric huyết, axit propionic huyết và axit glutamic huyết.

Sự giải phóng có điều chỉnh có thể được thực hiện bởi các thành phần được đề cập ở đây như các tác nhân làm chậm giải phóng, các phương tiện ưu tiên giải phóng axit amin trong hồng tràng, v.v. Các tác nhân này có khả năng gây ra sự giải phóng có điều chỉnh của các axit amin từ chế phẩm khi được tiêu hóa hoặc được thử nghiệm trong môi trường hòa tan. Ngoài ra, chúng có khả năng kéo dài và làm chậm giải phóng axit amin sao cho một số axit amin không được giải phóng cho tới sau đó trong quá trình tiêu hóa, chẳng hạn như sau khi chế phẩm đã đạt đến môi trường pH cao hơn của ruột non. Thậm chí các tác nhân này trong chế phẩm được thiết kế thích hợp, có khả năng giải phóng nhóm nhỏ của các axit amin trong chế phẩm với tỷ lệ giải phóng khác với các axit amin khác. Tốt hơn là, các chế phẩm được giải phóng được dựa trên mô hình giải phóng có điều chỉnh khi được thử nghiệm ở giá trị pH cố định.

Các khía cạnh khác của sáng chế bao gồm việc sử dụng các chế phẩm để điều trị hoặc quản lý bệnh mà cần quản lý chặt chẽ lượng axit amin nạp vào, thường do sự chuyển hóa axit amin bị suy giảm. Do đó, theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị rối loạn chuyển hóa được chọn từ nhóm bao gồm phenylketone niệu, tyrosinemia, leuxin huyết, axit metylamlonic huyết, homocystin niệu, chứng tăng glixin - huyết, axit isovaleric huyết, axit propionic huyết và axit glutaric huyết, ở bệnh nhân cần điều trị, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng chế phẩm axit amin của sáng chế theo đường uống.

Theo phương khác nữa, sáng chế đề xuất các phương pháp tạo ra các chế phẩm của sáng chế, và theo phương án này sáng chế đề xuất phương pháp tạo ra chế phẩm của sáng chế bao gồm các bước: (a) tạo ra hỗn hợp thứ nhất chứa một hoặc nhiều axit amin; (b) cho hỗn hợp này tiếp xúc với chất thấm ướt hoặc dung môi (ví dụ, rượu và/hoặc dung môi hữu cơ và/hoặc nước) và chất liên kết để tạo ra hỗn hợp ướt; (c) tùy ý cho hỗn hợp ướt này đi qua sàng để tạo ra hạt ướt đồng nhất; (d) sấy khô hạt ướt đồng nhất này để tạo ra hạt khô; (e) tùy ý cho hạt khô này đi qua sàng để tạo ra hạt khô đồng nhất; và (f)

tùy ý phủ các hạt khô này bằng một hoặc nhiều chất bao phủ để tạo ra sự giải phóng có điều chỉnh đối với các hạt khô này. Ví dụ, các chất bao phủ thích hợp bao gồm các polyme xenluloza, axit béo, sáp và các chất bao phủ khác có khả năng tạo ra sự giải phóng có điều chỉnh đối với các hạt khô này. Ví dụ, các kỹ thuật phủ thích hợp bao gồm phủ tầng sôi và tạo hạt nóng chảy. Các hạt khô có thể được kết hợp thành dạng liều lượng thông thường bất kỳ nhưng tốt hơn là được sử dụng với dạng liều lượng, mà không có thêm sự biến đổi, mà chúng có thể dễ dàng trộn với các thành phần khác nhau chẳng hạn như các chất tạo hương vị và các chất phụ gia và tá dược không hoạt tính, hoặc các thành phần hoạt tính chẳng hạn như các vitamin, chất khoáng và cacbohydrat. Ngoài ra, các hạt khô có thể được nén thành viên nén có thể nhai.

Những ưu điểm bổ sung của sáng chế sẽ được đề cập đến trong phần mô tả tiếp theo, và một phần sẽ được làm rõ từ việc mô tả, hoặc có thể được hiểu bằng cách thực hiện sáng chế. Các ưu điểm của sáng chế sẽ được thực hiện và đạt được bằng các yếu tố và sự kết hợp cụ thể được chỉ ra trong phần yêu cầu bảo hộ đính kèm. Cần được hiểu rằng cả phần mô tả chung trước đó và phần mô tả chi tiết tiếp theo chỉ để minh họa và giải thích chứ không giới hạn sáng chế.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 trình bày 19 axit amin được sử dụng bởi cơ thể người để tổng hợp protein, và phân loại chúng theo cấu trúc và đặc tính, cụ thể là béo, thơm, axit, bazơ, được sunfomic hóa và pK_a .

Fig.2 trình bày các axit amin thiết yếu, tức là các axit amin đó không được tạo ra trong cơ thể thông qua tổng hợp sinh hóa, mà phải được ăn theo chế độ ăn, như được báo cáo bởi Montgomery *et al.*, 1988.

Fig.3 mô tả đồ thị về đặc tính giải phóng theo thời gian của tryptophan không phủ được thực hiện theo phương pháp của ví dụ 7, sử dụng hai tốc độ cánh trộn khác nhau, như được so với tryptophan được điều chế theo sáng chế.

Fig.4 mô tả đồ thị về đặc tính giải phóng của tryptophan theo thời gian từ chế phẩm của ví dụ 8 bằng cách sử dụng môi trường hòa tan ở pH là 1,2 và tốc độ cánh trộn là 50 vòng/phút.

Fig.5 mô tả đồ thị về đặc tính giải phóng của tryptophan theo thời gian từ chế phẩm của ví dụ 9 khi được đưa vào điều kiện thử nghiệm được mô tả trong ví dụ 9 nhưng sử dụng phương pháp tế bào giỏ thay vì trộn.

Fig.6 mô tả đồ thị về các đặc tính giải phóng trọng lượng của chế phẩm chứa hỗn hợp các axit amin theo thời gian từ chế phẩm của ví dụ 10 khi được đưa vào các điều kiện thử nghiệm như được mô tả trong ví dụ 10.

Fig.7 mô tả đồ thị về đặc tính hòa tan trọng lượng của chế phẩm axit amin tự do được mô tả trong ví dụ 11, bảng 10b, được thử nghiệm theo các phương pháp được mô tả trong ví dụ 11.

Fig.8 mô tả đặc tính hòa tan đối với 18 axit amin riêng biệt từ hỗn hợp APR AA (bkT037/71)

Fig.9 mô tả đồ thị về đặc tính hòa tan trọng lượng của bốn chế phẩm axit amin giải phóng có điều chỉnh được phủ etylxenluloza riêng biệt, được thực hiện và thử nghiệm theo các phương pháp và chế phẩm được báo cáo trong ví dụ 11 và bảng 10d và 10e.

Fig.10 thể hiện đặc tính hòa tan đối với 18 axit amin riêng biệt từ APR Batch 2 (bkT037/72-2), bảng 10f, khi được thử nghiệm theo các phương pháp được báo cáo trong ví dụ 11.

Fig.11 thể hiện đặc tính hòa tan đối với 18 axit amin riêng biệt từ APR Batch 4 (bkT037/72-4), bảng 10g, khi được thử nghiệm theo các phương pháp được báo cáo trong ví dụ 11.

Fig.12 thể hiện đặc tính hòa tan trọng lượng toàn bộ axit amin từ 4 chế phẩm axit amin giải phóng có điều chỉnh được phủ etylxenluloza/glyxeryl debhenat riêng biệt, được sản xuất và thử nghiệm như được mô tả trong ví dụ 12, có các chế phẩm được mô tả trong bảng 11a.

Fig.13 thể hiện đặc tính hòa tan đối với 18 axit amin riêng biệt từ APR Batch 5 (bkT037/73-5) (bảng 11c) khi được thử nghiệm theo các phương pháp được báo cáo trong ví dụ 12.

Fig.14 thể hiện đặc tính hòa tan đối với 18 axit amin riêng biệt từ APR Batch 7 (bkT037/72-7) (bảng 11d) khi được thử nghiệm theo các phương pháp được báo cáo trong ví dụ 12.

Fig.15 mô tả các đặc tính hòa tan trọng lượng của toàn bộ axit amin của 4 chế phẩm thử nghiệm riêng biệt của sáng chế (APR Batch 2/bkT037/72-2, APR Batch 4/bkT037/72-4, APR Batch 5/bkT037/73-5, APR Batch 7/bkT037/72-7) và hỗn hợp các axit amin tự do bkT037/71 được sản xuất và được thử nghiệm như được mô tả trong các ví dụ 11 và 12.

Fig.16 báo cáo nồng độ trung bình trong huyết tương ở lợn của 14 axit amin theo thời gian, dựa trên cơ sở tổng hợp, từ hai chế phẩm axit amin giải phóng có điều chỉnh riêng biệt theo sáng chế, một chế phẩm axit amin tự do, và casein, như được mô tả trong ví dụ 14.

Fig.17 báo cáo nồng độ trung bình trong huyết tương ở lợn của 14 axit amin thiết yếu theo thời gian, dựa trên cơ sở tổng hợp, từ hai chế phẩm axit amin giải phóng có điều chỉnh riêng biệt theo sáng chế, một chế phẩm axit amin tự do, và casein, như được mô tả trong ví dụ 14.

Fig.18 báo cáo nồng độ trung bình trong huyết tương ở lợn của 14 axit amin mạch nhánh theo thời gian, dựa trên cơ sở tổng hợp, từ hai chế phẩm axit amin giải phóng có điều chỉnh riêng biệt theo sáng chế, một chế phẩm axit amin tự do, và casein, như được mô tả trong ví dụ 14.

Fig.19 báo cáo nồng độ trung bình trong huyết tương ở lợn của 14 axit amin trung tính lớn theo thời gian, dựa trên cơ sở tổng hợp, từ hai chế phẩm axit amin giải phóng có điều chỉnh riêng biệt theo sáng chế, một chế phẩm axit amin tự do, và casein, như được mô tả trong ví dụ 14.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Như được sử dụng trong bản mô tả này, các dạng số ít được hiểu bao gồm cả dạng số nhiều trừ khi được chỉ rõ theo cách khác. Do vậy, ví dụ, đề cập đến “hydrocacbon” bao gồm hỗn hợp của hai hoặc nhiều hơn hydrocacbon như vậy, và tương tự. Từ “hoặc” hoặc các từ tương tự được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là một thành phần bất kỳ trong danh sách cụ thể và cũng bao gồm bất kỳ sự kết hợp của các thành phần trong danh sách đó.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “khoảng” hoặc “xấp xỉ” sẽ bù lại cho sự thay đổi trong ngành dược phẩm và vốn có trong các sản phẩm dược phẩm,

ví dụ như sự khác biệt về độ mạnh và khả dụng sinh học của sản phẩm do các biến thể sản xuất và suy thoái sản phẩm do thời gian. Thuật ngữ này cho phép bất kỳ biến thể nào trong việc thực hiện các dược phẩm sẽ cho phép sản phẩm được đánh giá là dược phẩm tương đương hoặc tương đương sinh học, hoặc cả hai nếu ngữ cảnh đòi hỏi, với độ mạnh được nêu của sản phẩm đã được công bố. Nó sẽ được hiểu rằng tất cả các giá trị số thể hiện trong tài liệu này có thể được thể hiện bằng thuật ngữ "khoảng".

Thuật ngữ “độc lập” được sử dụng để có nghĩa là các yếu tố cụ thể được biến đổi bởi tập hợp các biến thể tiềm năng có thể hoặc không thể được định nghĩa bởi cùng một biến thể. Do đó, ví dụ, nếu chế phẩm chứa z% thành phần A và z% thành phần B, và z có thể độc lập là 10% hoặc 20%, chế phẩm có thể chứa 10% thành phần A và 10% thành phần B, hoặc 10% thành phần A và 20% thành phần B, v.v.

Thuật ngữ “axit amin” đề cập đến axit amin bất kỳ có trong tự nhiên có khả năng tham gia vào quá trình tổng hợp các peptit và protein. Để dễ dàng soạn thảo, axit amin thường được viết mà không có cấu hình lập thể của nó, mặc dù nó sẽ được hiểu rằng axit amin nên có mặt như chất đồng phân lập thể có trong tự nhiên của nó.

Trong các chế phẩm của sáng chế, các axit amin có thể có mặt như là các bazơ tự do, như muối hydroclorua, hoặc như các muối thích hợp khác. Thuật ngữ axit amin thiết yếu để chỉ axit amin bất kỳ mà cơ thể không có khả năng tự tạo ra được mà phải được lấy từ nguồn bên ngoài. Các axit amin thiết yếu mà có thể có trong các chế phẩm của sáng chế bao gồm L-Isoleuxin, L-Leuxin, L-Lysin, L-Threonin, L-Tryptophan, L-Valin, L-Methionin, L-Phenylalanin, L-Histidin and L-Arginin hoặc bất kỳ muối được dùng của chúng (mặc dù hai chất cuối cùng này chỉ được coi là thiết yếu cho trẻ sơ sinh, để đơn giản hóa, chúng được gọi là “axit amin thiết yếu ở đây”)

Thuật ngữ axit amin không thiết yếu để chỉ bất kỳ axit amin khác với axit amin thiết yếu, và do đó bao gồm L-Alanin, Axit L-Aspartic, L-Cystin, L-Glutamin và/hoặc Axit L-Glutamic, Glyxin, L-Prolin, L-Serin, Taurin, L-Tyrosin, và L-Carnitin hoặc bất kỳ muối được dùng của chúng. Các axit amin bất kỳ có thể có mặt như là các bazơ tự do, như muối hydroclorua, hoặc như các muối thích hợp khác.

Thuật ngữ “axit amin mạch nhánh” để chỉ valin, isoleuxin, và leuxin, hoặc bất kỳ các muối được dùng của chúng.

Thuật ngữ “axit amin trung tính lớn” theo một phương án để chỉ tryptophan, threonin, valin, isoleuxin, leuxin, và histidin, hoặc bất kỳ muối được dụng của chúng. Theo phương án khác, thuật ngữ này cũng bao gồm phenylalanin, methionin và tyrosin.

Thuật ngữ “chế phẩm” để chỉ hỗn hợp hoàn thành hoặc bán hoàn thành của thực phẩm được phẩm hoặc thực phẩm y tế hoặc các thành phần thực phẩm, bao gồm cả các thành phần hoạt tính hoặc tá dược không hoạt tính hoặc các chất phụ gia. Thuật ngữ này đề cập đến các chế phẩm đang xử lý, các chế phẩm đã hoàn thành và các chế phẩm được đóng gói với liều lượng đơn vị cuối cùng.

Như được sử dụng xuyên suốt bản mô tả và các yêu cầu bảo hộ của sáng chế, từ “bao gồm” và các từ tương tự, như “gồm có” và “chứa”, có nghĩa là bao gồm nhưng không giới hạn, và không có có mục đích loại trừ, ví dụ, các chất phụ gia, các thành phần, các số nguyên hoặc các bước khác.

Các thuật ngữ “điều trị” và “việc điều trị”, khi được sử dụng trong bản mô tả này, để chỉ sự quản lý y tế của bệnh nhân với sự dự định để chữa trị, làm thuyên giảm, ổn định, hoặc ngăn ngừa bệnh tật, tình trạng bệnh lý, hoặc rối loạn. Thuật ngữ này bao gồm việc điều trị chủ động, tức là điều trị nhằm mục đích cụ thể để cải thiện bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn, và cũng bao gồm điều trị nguyên nhân, nghĩa là, điều trị hướng tới việc loại bỏ nguyên nhân gây ra bệnh liên quan, tình trạng bệnh lý, hoặc rối loạn. Ngoài ra, thuật ngữ này bao gồm điều trị giảm nhẹ, tức là, điều trị được thiết kế để giảm triệu chứng hơn là chữa bệnh, tình trạng bệnh lý, hoặc rối loạn; việc điều trị dự phòng, nghĩa là, điều trị nhằm giảm thiểu hoặc ức chế một phần hoặc hoàn toàn sự phát triển của bệnh liên quan, tình trạng bệnh lý, hoặc rối loạn; và việc điều trị hỗ trợ, tức là, điều trị được thực hiện để bổ sung liệu pháp cụ thể khác hướng tới việc cải thiện các bệnh liên quan, tình trạng bệnh lý, hoặc rối loạn. Thuật ngữ này cũng bao gồm quản lý chế độ ăn uống của bệnh nhân, vì bệnh hoặc tình trạng sức khỏe cụ thể, mà bị hạn chế hoặc suy giảm khả năng ăn, tiêu hóa, hấp thụ hoặc chuyển hóa thực phẩm hoặc chất dinh dưỡng hoặc những người có các nhu cầu dinh dưỡng đặc biệt khác về mặt y tế, điều đó không thể đạt được bằng cách thay đổi chế độ ăn uống thông thường.

Thuật ngữ “sự giải phóng có điều chỉnh” đề cập đến bất kỳ dược phẩm trong đó tỷ lệ giải phóng được thay đổi có chủ ý để đạt được đáp ứng về điều trị và dược động học mong muốn. Do đó, thuật ngữ này bao gồm các chế phẩm giải phóng kéo dài, trong đó việc giải phóng thuốc được kéo dài về thời gian, hoặc tỷ lệ giải phóng là độc lập với

pH của môi trường xung quanh. Thuật ngữ này cũng bao gồm các chế phẩm giải phóng chậm, trong đó việc giải phóng thành phần hoạt tính từ chế phẩm (hoặc một phần của nó) sẽ bị trì hoãn sau khi tiêu hóa ban đầu. Chế phẩm giải phóng chậm thường được thiết kế sao cho việc giải phóng xảy ra chủ yếu khi chế phẩm đi đến ruột non.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “lượng có hiệu quả điều trị” để chỉ lượng vừa đủ để tạo ra đáp ứng sinh học mong muốn. Lượng hoặc liều lượng có hiệu quả điều trị sẽ phụ thuộc vào tuổi, giới tính và cân nặng của bệnh nhân, và tình trạng bệnh lý hiện tại của bệnh nhân. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ có thể xác định các liều lượng thích hợp phụ thuộc vào các yếu tố này và các yếu tố khác ngoài sáng chế. Khi được sử dụng để chỉ các chất dinh dưỡng như axit amin, khoáng chất, vitamin, v.v, thuật ngữ này đề cập đến lượng thường được công nhận là cần thiết để hỗ trợ nhu cầu trao đổi chất của cơ thể người.

“Dược dụng” nghĩa là hữu ích trong điều chế dược phẩm thường an toàn, không độc về mặt sinh học hoặc các mặt không mong muốn khác và gồm dược phẩm chấp nhận được trong các ứng dụng thú y và cũng như sử dụng trong dược phẩm, thực phẩm, thực phẩm y tế cho người. “Muối dược dụng” có nghĩa là muối được chấp nhận trong thực phẩm dược hoặc thực phẩm y tế hoặc thực phẩm, như đã định nghĩa ở trên, và có hoạt tính dược lý hay dinh dưỡng mong muốn.

Khi các phạm vi được thể hiện ở đây bằng cách xác định giới hạn trên và dưới thay đổi của phạm vi, nó sẽ được hiểu rằng các điểm đầu mút có thể được kết hợp bằng bất kỳ cách nào mà khả thi về mặt toán học. Do đó, ví dụ, phạm vi từ 50 hoặc 80 đến 100 hoặc 70 có thể được thể hiện thay thế bằng nhiều dãy của các phạm vi từ 50 đến 100, từ 50 đến 70, và từ 80 đến 100. Khi một loạt các giới hạn trên và giới hạn dưới có liên quan đến việc sử dụng pha và/hoặc sẽ được hiểu rằng các giới hạn trên có thể không bị giới hạn bởi các giới hạn dưới hoặc kết hợp với các giới hạn dưới và ngược lại. Do đó, ví dụ, phạm vi lớn hơn 40% và/hoặc nhỏ hơn 80% bao gồm các phạm vi lớn hơn 40%, nhỏ hơn 80%, và lớn hơn 40% nhưng nhỏ hơn 80%.

Khi phương pháp thử nghiệm cụ thể được đưa ra từ Dược điển Hoa Kỳ hoặc các bản tóm tắt được ngành công nghiệp chấp thuận, cần hiểu rằng phương pháp thử nghiệm có thể được sửa đổi theo cách thực hiện thường lệ và thông thường mà không làm thay đổi các nguyên lý cơ bản hoặc kết quả cuối cùng dựa trên kỹ năng thông thường của

người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, và các ví dụ được đề xuất ở đây, ví dụ, có thể là cần thiết để thử nghiệm các dạng liều khác nhau.

Khi các tỷ lệ phần trăm được đưa ra ở đây, nó sẽ được hiểu là các tỷ lệ phần trăm là phần trăm trọng lượng, và tỷ lệ đó dựa trên trọng lượng, trừ khi có quy định khác.

Thảo luận

Sáng chế được xác định theo các phương án chính và các phương án phụ, và nó sẽ được hiểu rằng các phương án chính có thể được kết hợp để xác định các phương án chính khác, các phương án phụ có thể được kết hợp để xác định các phương án phụ bổ sung, và các phương án phụ và sự kết hợp của các phương án phụ có thể được kết hợp với tất cả các phương án chính để xác định các phương án khác của sáng chế. Khả năng kết hợp các phương án và các phương án phụ chỉ bị giới hạn bởi những gì bất khả thi về mặt toán học hoặc vật lý.

Theo phương án chính thứ nhất, sáng chế đề xuất chế phẩm axit amin được dùng theo đường miệng chứa một hoặc nhiều axit amin giải phóng có điều chỉnh trong đó chế phẩm chứa 2 g axit amin giải phóng có điều chỉnh giải phóng không quá x% axit amin giải phóng có điều chỉnh trong 30 phút thử nghiệm hòa tan được thực hiện trong <711> USP 39 NF 34, thiết bị cánh trộn, ở nhiệt độ 37 °C, trong 450 hoặc 500 mL, axit hydrocloric 0,1 N (pH là 1,2), tốc độ cánh trộn 50 vòng/phút, trong đó x% là 90%, 80%, 70%, 60%, 50% hoặc thậm chí là 40%.

Theo phương án chính thứ hai, sáng chế đề xuất chế phẩm axit amin được dùng theo đường miệng chứa axit amin giải phóng có điều chỉnh được chọn từ arginin, isoleuxin, leuxin, tyrosin và valin, trong đó chế phẩm chứa 2 g axit amin giải phóng có điều chỉnh giải phóng không quá x% axit amin giải phóng có điều chỉnh trong 30 phút thử nghiệm hòa tan được thực hiện trong <711> USP 39 NF 34, thiết bị cánh trộn, ở nhiệt độ 37 °C, trong 450 hoặc 500 mL, axit hydrocloric 0,1 N (pH là 1,2), tốc độ cánh trộn 50 vòng/phút, trong đó x% là 90%, 80%, 70%, 60%, 50% hoặc thậm chí là 40%.

Theo phương án chính thứ ba, sáng chế đề xuất chế phẩm axit amin được dùng theo đường miệng chứa các axit amin mạch nhánh giải phóng có điều chỉnh, trong đó chế phẩm chứa 2 g axit amin giải phóng có điều chỉnh giải phóng không quá x% axit amin giải phóng có điều chỉnh trong 30 phút thử nghiệm hòa tan được thực hiện trong <711> USP 39 NF 34, thiết bị cánh trộn, ở nhiệt độ 37 °C, trong 450 hoặc 500 mL, axit

hydrochloric 0,1 N (pH là 1,2), tốc độ cánh trộn 50 vòng/phút, trong đó x% là 90%, 80%, 70%, 60%, 50% hoặc thậm chí là 40%. Theo phương án được ưu tiên, chế phẩm bao gồm valin, isoleuxin, và leuxin giải phóng có điều chỉnh.

Theo phương án chính thứ tư, sáng chế đề xuất chế phẩm axit amin được dùng theo đường miệng chứa hỗn hợp của các axit amin thiết yếu giải phóng có điều chỉnh trong đó chế phẩm chứa 2 g axit amin giải phóng có điều chỉnh giải phóng không lớn hơn x% axit amin giải phóng có điều chỉnh trong 30 phút thử nghiệm hòa tan được thực hiện trong <711> USP 39 NF 34, thiết bị cánh trộn, ở nhiệt độ 37 °C, trong 450 hoặc 500 mL, axit hydrochloric 0,1 N (pH là 1,2), tốc độ cánh trộn 50 vòng/phút, trong đó x% là 90%, 80%, 70%, 60%, 50% hoặc thậm chí là 40%. Theo phương án được ưu tiên, các axit amin giải phóng có điều chỉnh bao gồm arginin, histidin, isoleuxin, leuxin, threonin, lyxin và tryptophan.

Theo phương án chính thứ năm, sáng chế đề xuất chế phẩm axit amin được dùng theo đường miệng chứa các axit amin trung tính lớn giải phóng có điều chỉnh trong đó chế phẩm chứa 2 g axit amin trung tính lớn giải phóng có điều chỉnh giải phóng không quá x% axit amin giải phóng có điều chỉnh trong 30 phút thử nghiệm hòa tan được thực hiện trong <711> USP 39 NF 34, thiết bị cánh trộn, ở nhiệt độ 37 °C, trong 450 hoặc 500 mL, axit hydrochloric 0,1 N (pH là 1,2), tốc độ cánh trộn 50 vòng/phút, trong đó x% là 90%, 80%, 70%, 60%, 50% hoặc thậm chí là 40%. Theo phương án được ưu tiên, chế phẩm chứa tryptophan, threonin, valin, isoleuxin, leuxin và histidin giải phóng có điều chỉnh.

Theo phương án chính thứ sáu, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị rối loạn chuyển hóa được chọn từ nhóm bao gồm phenylketone niệu, tyrosinemia, leuxin huyết, axit metylamlonic huyết, homocystin niệu, chứng tăng glixin - huyết, axit isovaleric huyết, axit propionic huyết và axit glutamic huyết, ở bệnh nhân cần điều trị, bao gồm việc cho bệnh nhân dùng chế phẩm của sáng chế theo đường uống được xác định theo bất kỳ các phương án chính hoặc các phương án phụ.

Theo phương án chính thứ bảy, sáng chế đề xuất chế phẩm axit amin được dùng theo đường miệng chứa hỗn hợp axit amin không thiết yếu giải phóng có điều chỉnh trong đó chế phẩm chứa 2 g axit amin giải phóng có điều chỉnh giải phóng không quá x% axit amin giải phóng có điều chỉnh trong 30 phút thử nghiệm hòa tan được thực hiện trong <711> USP 39 NF 34, thiết bị cánh trộn, ở nhiệt độ 37 °C, trong 450 hoặc 500

mL, axit hydrocloric 0,1 N (pH là 1,2), tốc độ cánh trộn 50 vòng/phút, trong đó x% là 90%, 80%, 70%, 60%, 50% hoặc thậm chí là 40%.

Theo các phương án phụ khác nhau, chế phẩm có thể chứa một, tất cả, hoặc hỗn hợp bất kỳ của các axit amin thiết yếu và không thiết yếu, và có thể được thiết kế đặc hiệu cho bất kỳ ứng dụng mà sự bổ sung axit amin được mong đợi. Các chế phẩm cụ thể rất thích hợp với việc điều trị cho người bị các rối loạn xử lý axit amin chẳng hạn như phenylketone niệu, tyrosinemia, leuxin huyết, axit metylamlonic huyết, homocystin niệu, chứng tăng glixin - huyết, axit isovaleric huyết, axit propionic huyết và axit glutamic huyết. Các phương án phụ cụ thể khác được mô tả cụ thể hơn trong các bảng B đến bảng D. Tuy nhiên, cần hiểu rằng một số đặc tính linh hoạt nên được kết hợp trong các chế phẩm này, ví dụ, đối với các yêu cầu về axit amin cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, có thể khiến cho một số axit amin rơi ra khỏi các tỷ lệ đã được nêu.

Bảng B trình bày các phần trọng lượng tương đối của 19 axit amin, để sử dụng chung làm axit amin giải phóng có điều chỉnh trong các chế phẩm dùng để bổ sung axit amin, cũng như phenylketone niệu và tyrosinemia. Cột A thể hiện các phạm vi ưu tiên của các tỷ lệ thích hợp của các axit amin, trong khi cột B thể hiện phạm vi được ưu tiên hơn với các tỷ lệ thích hợp. Bảng B chỉ mô tả tỷ lệ tương đối của các axit amin trong chế phẩm. Do đó, có thể bao gồm các thành phần khác. Tỷ lệ toàn bộ của việc giải phóng axit amin từ bất kỳ chế phẩm được mô tả trong bảng B được ưu tiên như đã được trình bày trong phương án chính thứ nhất.

Bảng B:

	Thông thường		Phenylketone niệu		Tyrosinemia	
	A	B	A	B	A	B
L-Alanin	2,0-12,0	2,0-7,0	2,0-12,0	2,0-7,0	2,0-12,0	3,5-5,0
L-Arginin	3,0-10,5	3,0-8,2	3,0-10,5	3,0-8,0	3,0-10,5	7,0-8,0
Axit L-Aspartic	5,0-10,5	5,0-10,5	5,0-10,5	5,0-10,5	5,0-10,5	6,0-8,0
L-Cystin	1,5-4,0	1,5-4,0	1,5-4,0	1,0-3,0	1,5-4,0	2,5-3,5

Axit L-glutamic+Glutamin	7,0-25,0	10,0-22,0	7,0-25,0	11,0-22,0	7,0-25,0	8,0-12,0
Glyxin	3,5-15,0	4,0-8,0	3,5-15,0	4,0-6,0	3,5-15,0	6,0-8,0
L-Histidin	2,0-6,5	2,5-5,0	2,0-6,5	2,0-3,5	2,0-6,5	4,0-5,0
L-isoleuxin	2,0-8,5	4,0-7,0	2,0-8,5	4,5-6,5	2,0-8,5	6,0-8,0
L-leuxin	8,0-15,0	8,0-14,0	8,0-15,0	8,0-13,0	8,0-15,0	10,0-12,5
L-Lysin	4,5-10,5	4,9-9,0	4,5-10,5	4,9-8,0	4,5-10,5	7,5-9,5
L-methionin	1,0-3,0	1,0-3,0	1,0-3,0	1,0-3,0	1,0-3,0	1,5-2,5
L-phenylalanin	4,0-7,5	4,5-7,0	0,0	0,0	0,0	0,0
L-Prolin	3,5-15,0	4,0-10,0	3,5-15,0	5,0-8,2	3,5-15,0	7,5-9,0
L-Serin	2,0-8,5	3,0-7,0	2,0-8,5	3,0-7,0	2,0-8,5	4,5-6,0
L-Threonin	4,0-7,5	4,0-6,5	4,0-7,5	4,0-6,0	4,0-7,5	5,0-6,5
L-Tryptophan	1,0-4,0	1,5-3,0	1,0-4,0	1,5-3,0	1,0-4,0	1,5-3,0
L-Tyrosin	2,5-14,0	6,5-12,0	2,5-14,0	6,5-12,0	0,0	0,0
L-valin	2,5-10,0	4,0-8,0	2,5-10,0	4,0-8,0	2,5-10,0	6,5-8,0
L-carnitin	0,0-0,2	0,05-0,2	0,0-0,2	0,05-0,2	0,0-0,2	0,0-0,2
Taurin	0,05-1,0	0,1-0,7	0,05-1,0	0,2-0,5	0,05-1,0	0,05-0,5

Các phương án tiếp theo được xác định khi phương án chính thứ nhất bao gồm 3 hoặc nhiều hơn, 5 hoặc nhiều hơn, 10 hoặc nhiều hơn, hoặc 15 hoặc nhiều hơn, hoặc thậm chí tất cả các axit amin có trong công thức chung của bảng B (được xác định bởi cột A hoặc cột B) theo tỷ lệ được nêu trong cột A hoặc cột B làm axit amin giải phóng có điều chỉnh.

Các phương án tiếp theo được xác định khi phương án chính thứ nhất bao gồm axit amin thiết yếu, axit amin mạch nhánh, hoặc axit amin trung tính lớn có trong công thức chung của bảng B (được xác định bởi cột A hoặc cột B) theo tỷ lệ được nêu trong cột A hoặc cột B làm axit amin giải phóng có điều chỉnh.

Các phương án tiếp theo được xác định khi phương án chính thứ nhất bao gồm 3 hoặc nhiều hơn, 5 hoặc nhiều hơn, 10 hoặc nhiều hơn, hoặc 15 hoặc nhiều hơn, hoặc

thậm chí tất cả các axit amin có trong công thức phenylketone niệu của bảng B (được xác định bởi cột A hoặc cột B) theo tỷ lệ được nêu trong cột A hoặc cột B làm axit amin giải phóng có điều chỉnh.

Các phương án tiếp theo được xác định khi phương án chính thứ nhất bao gồm axit amin thiết yếu, axit amin mạch nhánh, hoặc axit amin trung tính lớn có trong công thức phenylketone niệu của bảng B (được xác định bởi cột A hoặc cột B) theo tỷ lệ được nêu trong cột A hoặc cột B làm axit amin giải phóng có điều chỉnh.

Các phương án tiếp theo được xác định khi phương án chính thứ nhất bao gồm 3 hoặc nhiều hơn, 5 hoặc nhiều hơn, 10 hoặc nhiều hơn, hoặc 15 hoặc nhiều hơn, hoặc thậm chí tất cả các axit amin có trong công thức tyrosinemia của bảng B (được xác định bởi cột A hoặc cột B) theo tỷ lệ được nêu trong cột A hoặc cột B làm axit amin giải phóng có điều chỉnh.

Các phương án tiếp theo được xác định khi phương án chính thứ nhất bao gồm axit amin thiết yếu, axit amin mạch nhánh, hoặc axit amin trung tính lớn có trong công thức tyrosinemia của bảng B (được xác định bởi cột A hoặc cột B) theo tỷ lệ được nêu trong cột A hoặc cột B làm axit amin giải phóng có điều chỉnh.

Bảng C thể hiện các phân trọng lượng tương đối của 19 axit amin để sử dụng làm axit amin giải phóng có điều chỉnh trong leuxin huyết, axit metylamlonic huyết, axit propionic huyết và axit glutaric huyết. Cột A thể hiện các phạm vi ưu tiên của các tỷ lệ thích hợp của các axit amin đối với mỗi bệnh rối loạn chuyển hóa, trong khi cột B thể hiện các phạm vi ưu tiên hơn với các tỷ lệ thích hợp. Bảng C chỉ mô tả tỷ lệ tương đối của các axit amin trong công thức. Do đó, có thể bao gồm các thành phần khác. Tỷ lệ toàn bộ của việc giải phóng axit amin từ bất kỳ công thức được mô tả trong bảng C được ưu tiên như đã được trình bày trong phương án chính thứ nhất.

Bảng C

	Leuxin huyết		Axit metylamlonic huyết hoặc Axit propionic huyết		Axit glutaric huyết	
	A	B	A	B	A	B
L-Alanin	2,0-12,0	4,5-6,0	2,0-12,0	9,0-11,0	2,0-12,0	4,0-5,0

L-Arginin	3,0-10,5	8,5-10,5	3,0-10,5	8,0-10,0	3,0-10,5	7,0-8,5
Axit L-Aspartic	5,0-10,5	7,0-8,5	5,0-10,5	7,0-9,0	5,0-10,5	6,0-7,0
L-Cystin	1,5-4,0	3,0-4,0	1,5-4,0	3,0-4,0	1,5-4,0	2,5-3,5
Axit L-glutalamic+Glutamin	7,0-25,0	9,0-13,0	7,0-25,0	9,0-11,0	7,0-25,0	8,0-10,0
Glyxin	3,5-15,0	7,5-9,5	3,5-15,0	3,5-4,5	3,5-15,0	6,5-8,0
L-Histidin	2,0-6,5	4,5-6,0	2,0-6,5	5,5-7,0	2,0-6,5	3,5-5,5
L-isoleuxin	0,0	0,0	0,0-0,5	0,0-0,5	2,0-8,5	6,0-8,5
L-leuxin	0,0	0,0	10,0-15,0	12,0-15,0	10,0-15,0	10,5-13,0
L-Lysin	4,5-10,5	8,5-10,5	4,5-10,5	8,0-10,5	0,0	0,0
L-methionin	1,0-3,0	1,5-3,0	0,0	0,0	1,0-3,0	1,5-2,5
L-phenylalanin	4,0-7,5	5,5-7,0	4,0-7,5	5,5-7,5	4,0-7,5	4,5-6,0
L-Prolin	3,5-15,0	9,5-11,0	3,5-15,0	3,5-5,0	3,5-15,0	7,5-9,0
L-Serin	2,0-8,5	5,5-7,5	2,0-8,5	5,0-6,5	2,0-8,5	4,5-6,0
L-Threonin	4,0-7,5	6,5-8,0	0,0	0,0	4,0-7,5	5,0-6,5
L-Tryptophan	1,0-4,0	2,5-3,5	1,0-4,0	2,0-3,5	0,0-0,5	0,0-0,5
L-Tyrosin	2,5-14,0	2,5-7,0	2,5-14,0	5,0-7,0	2,5-14,0	4,5-6,0
L-valin	0,0	0,0	0,0	0,0	2,5-10,0	6,5-8,0
L-carnitin	0,0-0,2	0,02-0,12	0,0-0,2	0,0-0,15	0,0-0,2	0,0-0,2
Taurin	0,05-1,0	0,05-1,0	0,05-1,0	0,05-1,0	0,05-1,0	0,5-0,5

Các phương án tiếp theo được xác định khi phương án chính thứ nhất bao gồm 3 hoặc nhiều hơn, 5 hoặc nhiều hơn, 10 hoặc nhiều hơn, hoặc 15 hoặc nhiều hơn, hoặc thậm chí tất cả các axit amin có trong công thức leuxin huyết của bảng C (được xác định bởi cột A hoặc cột B) theo tỷ lệ được nêu trong cột A hoặc cột B làm axit amin giải phóng có điều chỉnh.

Các phương án tiếp theo được xác định khi phương án chính thứ nhất bao gồm axit amin thiết yếu, axit amin mạch nhánh, hoặc axit amin trung tính lớn có trong công thức leuxin huyết của bảng C (được xác định bởi bột A hoặc cột B) theo tỷ lệ được nêu trong cột A hoặc cột B làm axit amin giải phóng có điều chỉnh.

Các phương án tiếp theo được xác định khi phương án chính thứ nhất bao gồm 3 hoặc nhiều hơn, 5 hoặc nhiều hơn, 10 hoặc nhiều hơn, hoặc 15 hoặc nhiều hơn, hoặc thậm chí tất cả các axit amin có trong công thức axit metylamlonic huyết của bảng C (được xác định bởi cột A hoặc cột B) theo tỷ lệ được nêu trong cột A hoặc cột B làm axit amin giải phóng có điều chỉnh.

Các phương án tiếp theo được xác định khi phương án chính thứ nhất bao gồm axit amin thiết yếu, axit amin mạch nhánh, hoặc axit amin trung tính lớn có trong công thức axit metylamlonic huyết của bảng C (được xác định bởi cột A hoặc cột B) theo tỷ lệ được nêu trong cột A hoặc cột B làm axit amin giải phóng có điều chỉnh.

Các phương án tiếp theo được xác định khi phương án chính thứ nhất bao gồm 3 hoặc nhiều hơn, 5 hoặc nhiều hơn, 10 hoặc nhiều hơn, hoặc 15 hoặc nhiều hơn, hoặc thậm chí tất cả các axit amin có trong công thức axit propionic huyết của bảng C (được xác định bởi cột A hoặc cột B) theo tỷ lệ được nêu trong cột A hoặc cột B làm axit amin giải phóng có điều chỉnh.

Các phương án tiếp theo được xác định khi phương án chính thứ nhất bao gồm axit amin thiết yếu, axit amin mạch nhánh, hoặc axit amin trung tính lớn có trong công thức axit propionic huyết của bảng C (được xác định bởi cột A hoặc cột B) theo tỷ lệ được nêu trong cột A hoặc cột B làm axit amin giải phóng có điều chỉnh.

Các phương án tiếp theo được xác định khi phương án chính thứ nhất bao gồm 3 hoặc nhiều hơn, 5 hoặc nhiều hơn, 10 hoặc nhiều hơn, hoặc 15 hoặc nhiều hơn, hoặc thậm chí tất cả các axit amin có trong công thức axit glutaric huyết của bảng C (được xác định bởi cột A hoặc cột B) theo tỷ lệ được nêu trong cột A hoặc cột B làm axit amin giải phóng có điều chỉnh.

Các phương án tiếp theo được xác định khi phương án chính thứ nhất bao gồm axit amin thiết yếu, axit amin mạch nhánh, hoặc axit amin trung tính lớn có trong công thức axit glutaric huyết của bảng C (được xác định bởi cột A hoặc cột B) theo tỷ lệ được nêu trong cột A hoặc cột B làm axit amin giải phóng có điều chỉnh.

Bảng D thể hiện các phần trọng lượng tương đối của 19 axit amin để sử dụng như axit amin giải phóng có điều chỉnh trong axit isovaleric huyết, homocystin niệu, và chứng tăng glixin - huyết. Cột A thể hiện các phạm vi ưu tiên của các tỷ lệ thích hợp của các axit amin đối với các bệnh rối loạn chuyển hóa, trong khi cột B thể hiện các phạm vi được ưu tiên hơn với các tỷ lệ thích hợp. Bảng D chỉ mô tả tỷ lệ tương đối của các axit amin trong công thức. Do đó, có thể bao gồm các thành phần khác. Tỷ lệ toàn bộ của việc giải phóng axit amin từ bất kỳ công thức được mô tả trong bảng D được ưu tiên như đã được trình bày trong phương án chính thứ nhất.

Bảng D:

	Axit isovaleric huyết		Homocystin niệu		Chứng tăng glixin - huyết	
	A	B	A	B	A	B
L-Alanin	2,0-12,0	4,0-6,0	2,0-12,0	3,0-5,0	2,0-12,0	3,5-5,0
L-Arginin	3,0-10,5	7,0-9,0	3,0-10,5	6,5-8,0	3,0-10,5	6,5-8,5
Axit L-Aspartic	5,0-10	6,0-7,0	5,0-10,0	5,0-7,0	5,0-10,0	6,0-8,0
L-Cystin	1,5-4,0	2,5-3,5	1,5-4,0	2,0-3,0	1,5-4,0	2,0-3,5
Axit L-glutamic+Glutamin	7,0-25,0	8,0-9,5	7,0-25,0	7,5-9,0	7,0-25,0	7,0-10,0
Glyxin	3,5-15,0	13,0-16,0	3,5-15,0	5,5-7,0	0,0	0,0
L-Histidin	2,0-6,5	4,0-5,0	2,0-6,5	3,5-4,5	2,0-6,5	4,0-5,0
L-isoleuxin	2,0-8,5	2,0-3,5	2,0-8,5	5,5-7,0	2,0-8,5	6,0-8,5
L-leuxin	0,0	0,0	10,0-15,0	10,0-12,0	10,0-15,0	10,0-12,5
L-Lysin	4,5-10,5	6,0-7,5	4,5-10,5	7,0-8,0	4,5-10,5	7,0-8,5
L-methionin	1,0-3,0	1,5-2,5	0,0	0,0	1,0-3,0	1,0-2,5
L-phenylalanin	4,0-7,5	5,0-6,0	4,0-7,5	4,0-5,5	4,0-7,5	4,5-6,0

L-Prolin	3,5-15,0	13,0-15,0	3,5-15,0	7,0-8,5	3,5-15,0	7,0-9,0
L-Serin	2,0-8,5	4,0-5,0	2,5-8,5	5,0-8,5	2,5-8,5	4,5-5,5
L-Threonin	4,0-7,5	4,0-5,5	4,0-7,5	5,0-6,0	4,0-7,5	5,0-6,5
L-Tryptophan	1,0-4,0	1,5-2,5	1,0-4,0	1,5-2,5	1,0-4,0	2,0-3,0
L-Tyrosin	2,5-14,0	4,5-6,0	2,5-14,0	4,5-6,0	2,5-14,0	4,0-6,0
L-valin	2,5-10,0	2,5-4,0	2,5-8,0	6,0-8,0	2,5-10,0	6,0-8,0
L-carnitin	0,0-0,2	0,0-0,15	0,0-0,2	0,0-0,1	0,0-0,2	0,05-0,2
Taurin	0,05-1,0	0,05-0,5	0,05-1,0	0,5-0,5	0,05-1,0	0,1-0,5

Các phương án tiếp theo được xác định khi phương án chính thứ nhất bao gồm 3 hoặc nhiều hơn, 5 hoặc nhiều hơn, 10 hoặc nhiều hơn, hoặc 15 hoặc nhiều hơn, hoặc thậm chí tất cả các axit amin có trong công thức axit isovaleric huyết của bảng D (được xác định bởi cột A hoặc cột B) theo tỷ lệ được nêu trong cột A hoặc cột B làm axit amin giải phóng có điều chỉnh.

Các phương án tiếp theo được xác định khi phương án chính thứ nhất bao gồm axit amin thiết yếu, axit amin mạch nhánh, hoặc axit amin trung tính lớn có trong công thức axit isovaleric huyết của bảng D (được xác định bởi cột A hoặc cột B) theo tỷ lệ được nêu trong cột A hoặc cột B làm axit amin giải phóng có điều chỉnh.

Các phương án tiếp theo được xác định khi phương án chính thứ nhất bao gồm 3 hoặc nhiều hơn, 5 hoặc nhiều hơn, 10 hoặc nhiều hơn, hoặc 15 hoặc nhiều hơn, hoặc thậm chí tất cả các axit amin có trong công thức homocystin niệu của bảng D (được xác định bởi cột A hoặc cột B) theo tỷ lệ được nêu trong cột A hoặc cột B làm axit amin giải phóng có điều chỉnh.

Các phương án tiếp theo được xác định khi phương án chính thứ nhất bao gồm axit amin thiết yếu, axit amin mạch nhánh, hoặc axit amin trung tính lớn có trong công thức homocystin niệu của bảng D (được xác định bởi cột A hoặc cột B) theo tỷ lệ được nêu trong cột A hoặc cột B làm axit amin giải phóng có điều chỉnh.

Các phương án tiếp theo được xác định khi phương án chính thứ nhất bao gồm 3 hoặc nhiều hơn, 5 hoặc nhiều hơn, 10 hoặc nhiều hơn, hoặc 15 hoặc nhiều hơn, hoặc thậm chí tất cả các axit amin có trong công thức chứng tăng glyxin - huyết của bảng D

(được xác định bởi cột A hoặc cột B) theo tỷ lệ được nêu trong cột A hoặc cột B làm axit amin giải phóng có điều chỉnh.

Các phương án tiếp theo được xác định khi phương án chính thứ nhất bao gồm axit amin thiết yếu, axit amin mạch nhánh, hoặc axit amin trung tính lớn có trong công thức chứng tăng glixin - huyết của bảng D (được xác định bởi cột A hoặc cột B) theo tỷ lệ được nêu trong cột A hoặc cột B làm axit amin giải phóng có điều chỉnh.

Các phương án phụ bổ sung được xác định khi các phương án chính thứ ba được giới hạn bởi các tỷ lệ tương đối của các axit amin mạch nhánh được nêu trong bảng E1 đến E3.

Bảng E1

	Thông thường		Phenylketone niệu		Tyrosinemia	
	A	B	A	B	A	B
L-isoleuxin	2,0-8,5	4,0-7,0	2,0-8,5	4,5-6,5	2,0-8,5	6,0-8,0
L-leuxin	8,0-15,0	8,0-14,0	8,0-15,0	8,0-13,0	8,0-15,0	10,0-12,5
L-valin	2,5-10,0	4,0-8,0	2,5-10,0	4,0-8,0	2,5-10,0	6,5-8,0

Bảng E2

	Leuxin huyết		Axit metylamlonic huyết hoặc Axit propionic huyết		Axit glutaric huyết	
	A	B	A	B	A	B
L-isoleuxin	0,0	0,0	0,0-0,5	0,0-0,5	2,0-8,5	6,0-8,5
L-leuxin	0,0	0,0	10,0-15,0	12,0-15,0	10,0-15,0	10,5-13,0
L-valin	0,0	0,0	0,0	0,0	2,5-10,0	6,5-8,0

Bảng E3

	Axit isovaleric huyết		Homocystin niệu		Chứng tăng glixin - huyết	
	A	B	A	B	A	B
L-isoleuxin	2,0-8,5	2,0-3,5	2,0-8,5	5,5-7,0	2,0-8,5	6,0-8,5
L-leuxin	0,0	0,0	10,0-15,0	10,0-12,0	10,0-15,0	10,0-12,5
L-valin	2,5-10,0	2,5-4,0	2,5-8,0	6,0-8,0	2,5-10,0	6,0-8,0

Các phương án phụ bổ sung được xác định khi phương án chính thứ tư được giới hạn bởi các tỷ lệ tương đối của các axit amin thiết yếu (arginin, histidin, isoleuxin, leuxin, lysin, threonin, tryptophan và valin) được nêu trong các bảng F1 đến F3.

Bảng F1

	Thông thường		Phenylketone niệu		Tyrosinemia	
	A	B	A	B	A	B
L-Arginin	3,0-10,5	3,0-8,2	3,0-10,5	3,0-8,0	3,0-10,5	7,0-8,0
L-Histidin	2,0-6,5	2,5-5,0	2,0-6,5	2,0-3,5	2,0-6,5	4,0-5,0
L-isoleuxin	2,0-8,5	4,0-7,0	2,0-8,5	4,5-6,5	2,0-8,5	6,0-8,0
L-leuxin	8,0-15,0	8,0-14,0	8,0-15,0	8,0-13,0	8,0-15,0	10,0-12,5
L-Lysin	4,5-10,5	4,9-9,0	4,5-10,5	4,9-8,0	4,5-10,5	7,5-9,5
L-Threonin	4,0-7,5	4,0-6,5	4,0-7,5	4,0-6,0	4,0-7,5	5,0-6,5
L-Tryptophan	1,0-4,0	1,5-3,0	1,0-4,0	1,5-3,0	1,0-4,0	1,5-3,0
L-valin	2,5-10,0	4,0-8,0	2,5-10,0	4,0-8,0	2,5-10,0	6,5-8,0

Bảng F2

	Leuxin huyết	Axit metylamlonic huyết hoặc Axit propionic huyết	Axit glutaric huyết
--	--------------	--	---------------------

	A	B	A	B	A	B
L-Arginin	3,0-10,5	8,5-10,5	3,0-10,5	8,0-10,0	3,0-10,5	7,0-8,5
L-Histidin	2,0-6,5	4,5-6,0	2,0-6,5	5,5-7,0	2,0-6,5	3,5-5,5
L-isoleuxin	0,0	0,0	0,0-0,5	0,0-0,5	2,0-8,5	6,0-8,5
L-leuxin	0,0	0,0	10,0-15,0	12,0-15,0	10,0-15,0	10,5-13,0
L-Lysin	4,5-10,5	8,5-10,5	4,5-10,5	8,0-10,5	0,0	0,0
L-Threonin	4,0-7,5	6,5-8,0	0,0	0,0	4,0-7,5	5,0-6,5
L-Tryptophan	1,0-4,0	2,5-3,5	1,0-4,0	2,0-3,5	0,0-0,5	0,0-0,5
L-valin	0,0	0,0	0,0	0,0	2,5-10,0	6,5-8,0

Bảng F3

	Axitisovaleric huyết		Homocystin niệu		Chứng tăng glixin - huyết	
	A	B	A	B	A	B
L-Arginin	3,0-10,5	7,0-9,0	3,0-10,5	6,5-8,0	3,0-10,5	6,5-8,5
L-Histidin	2,0-6,5	4,0-5,0	2,0-6,5	3,5-4,5	2,0-6,5	4,0-5,0
L-isoleuxin	2,0-8,5	2,0-3,5	2,0-8,5	5,5-7,0	2,0-8,5	6,0-8,5
L-leuxin	0,0	0,0	10,0-15,0	10,0-12,0	10,0-15,0	10,0-12,5
L-Lysin	4,5-10,5	6,0-7,5	4,5-10,5	7,0-8,0	4,5-10,5	7,0-8,5
L-Threonin	4,0-7,5	4,0-5,5	4,0-7,5	5,0-6,0	4,0-7,5	5,0-6,5
L-Tryptophan	1,0-4,0	1,5-2,5	1,0-4,0	1,5-2,5	1,0-4,0	2,0-3,0
L-valin	2,5-10,0	2,5-4,0	2,5-8,0	6,0-8,0	2,5-10,0	6,0-8,0

Các phương án phụ bổ sung được xác định khi phương án chính thứ năm được giới hạn bởi các tỷ lệ tương đối của các axit amin trung tính lớn được nêu trong bảng G1-G3.

Bảng G1

	Thông thường		Phenylketone niệu		Tyrosinemia	
	A	B	A	B	A	B
L-Histidin	2,0-6,5	2,5-5,0	2,0-6,5	2,0-3,5	2,0-6,5	4,0-5,0
L-isoleuxin	2,0-8,5	4,0-7,0	2,0-8,5	4,5-6,5	2,0-8,5	6,0-8,0
L-leuxin	8,0-15,0	8,0-14,0	8,0-15,0	8,0-13,0	8,0-15,0	10,0-12,5
L-Threonin	4,0-7,5	4,0-6,5	4,0-7,5	4,0-6,0	4,0-7,5	5,0-6,5
L-Tryptophan	1,0-4,0	1,5-3,0	1,0-4,0	1,5-3,0	1,0-4,0	1,5-3,0
L-valin	2,5-10,0	4,0-8,0	2,5-10,0	4,0-8,0	2,5-10,0	6,5-8,0

Bảng G3

	Leuxin huyết		Axit metylamlonic huyết hoặc Axit propionic huyết		Axit glutaric huyết	
	A	B	A	B	A	B
L-Histidin	2,0-6,5	4,5-6,0	2,0-6,5	5,5-7,0	2,0-6,5	3,5-5,5
L-isoleuxin	0,0	0,0	0,0-0,5	0,0-0,5	2,0-8,5	6,0-8,5
L-leuxin	0,0	0,0	10,0-15,0	12,0-15,0	10,0-15,0	10,5-13,0
L-Threonin	4,0-7,5	6,5-8,0	0,0	0,0	4,0-7,5	5,0-6,5
L-Tryptophan	1,0-4,0	2,5-3,5	1,0-4,0	2,0-3,5	0,0-0,5	0,0-0,5
L-valin	0,0	0,0	0,0	0,0	2,5-10,0	6,5-8,0

Bảng G3

	Axit isovaleric huyết		Homocystin niệu		Chứng tăng glixin - huyết	
	A	B	A	B	A	B
L-Histidin	2,0-6,5	4,0-5,0	2,0-6,5	3,5-4,5	2,0-6,5	4,0-5,0
L-isoleuxin	2,0-8,5	2,0-3,5	2,0-8,5	5,5-7,0	2,0-8,5	6,0-8,5

L-leuxin	0,0	0,0	10,0- 15,0	10,0- 12,0	10,0- 15,0	10,0- 12,5
L-Threonin	4,0-7,5	4,0-5,5	4,0-7,5	5,0-6,0	4,0-7,5	5,0-6,5
L-Tryptophan	1,0-4,0	1,5-2,5	1,0-4,0	1,5-2,5	1,0-4,0	2,0-3,0
L-valin	2,5-10,0	2,5-4,0	2,5-8,0	6,0-8,0	2,5-10,0	6,0-8,0

Theo phương án phụ khác đối với việc điều trị của phenylketone niệu, được xác định liên quan đến các tỷ lệ của các axit amin, chế phẩm của sáng chế chứa ba hoặc nhiều hơn, 5 hoặc nhiều hơn, hoặc tất cả arginin, histidin, isoleuxin, leuxin, lysin, methionin, threonin, tryptophan, và valin, hoặc một hoặc nhiều muối được dụng của chúng, làm axit amin thiết yếu giải phóng có điều chỉnh.

Theo phương án phụ khác đối với việc điều trị của phenylketone niệu, được xác định lại bất kể các tỉ lệ của các axit amin, các chế phẩm của sáng chế chứa 3 hoặc nhiều hơn, 5 hoặc nhiều hơn hoặc tất cả arginin, histidin, isoleuxin, leuxin, lysin, methionin, threonin, tryptophan và valin hoặc một hoặc nhiều muối được dụng của nó, làm axit amin thiết yếu giải phóng có điều chỉnh; và ba hoặc nhiều hơn, 5 hoặc nhiều hơn, tất cả alanin, axit aspartic, carnitin, cystin, glutamin và/hoặc axit glutamic, glyxin, prolin, serin, taurin, và tyrosin, hoặc một hoặc nhiều muối được dụng của nó, làm axit amin không thiết yếu giải phóng có điều chỉnh.

Theo một phương án phụ cụ thể, mà thích hợp cho việc điều trị bất kỳ các rối loạn chuyển hóa được mô tả ở đây, được xác định bất kể các tỷ lệ của các thành phần, chế phẩm chứa arginin và histidin, hoặc một hoặc nhiều muối được dụng của nó, làm axit amin thiết yếu giải phóng có điều chỉnh; và alanin, axit aspartic, carnitin, cystin, glutamin và/hoặc axit glutamic, proline, serin, và taurin, hoặc một hoặc nhiều muối được chấp nhận của chúng, làm axit amin không thiết yếu giải phóng có điều chỉnh.

Theo phương án đặc biệt được ưu tiên, chế phẩm được đề xuất ở dạng đơn liều, dạng liều đơn vị, chứa từ 1 đến 40 g axit amin, trong đó chế phẩm có hiệu quả điều trị đáp ứng các nhu cầu ăn uống axit amin của người bệnh khi được dùng ba đến bốn lần trên ngày. Tức là, chế phẩm là phù hợp để đáp ứng nhu cầu ăn uống của bệnh nhân đối với các axit amin mà thực sự có mặt trong chế phẩm.

Theo phương án chính khác, sáng chế đề xuất phương pháp tạo chế phẩm được xác định bởi bất kỳ các phương án chính hoặc các phương án phụ của sáng chế bao gồm các bước: (a) tạo ra hỗn hợp thứ nhất chứa một hoặc nhiều axit amin; (b) cho hỗn hợp này tiếp xúc với chất thấm ướt và chất liên kết để tạo ra hỗn hợp ướt; (c) tùy ý cho hỗn hợp ướt này đi qua sàng để tạo ra hạt ướt đồng nhất; (d) sấy khô hạt ướt đồng nhất này để tạo ra hạt khô; (e) tùy ý cho hạt khô này đi qua sàng để tạo ra hạt khô đồng nhất; và (f) tùy ý phủ hạt khô đồng nhất với chế phẩm giải phóng có điều chỉnh.

Phương pháp này đặc biệt thích hợp cho việc pha trộn lượng lớn các axit amin và có thể được điều chỉnh thêm bằng cách điều chế nhiều hơn một hạt với hỗn hợp khác nhau của các axit amin, và kết hợp các hạt khác nhau để tạo ra chế phẩm cuối cùng. Do đó, theo phương án được ưu tiên của phương pháp sản xuất này, hỗn hợp thứ nhất có thể chứa chỉ một loại axit amin, hoặc nhiều nhất là 6 axit amin, còn bao gồm các bước lặp lại (a) đến (d) và tùy ý (e) và (f) với hỗn hợp khác nhau thứ hai của axit amin chứa chỉ một axit amin, hoặc nhiều nhất là 6 axit amin tạo thành hạt khô đồng nhất thứ hai, và kết hợp các hạt khô đồng nhất để tạo thành chế phẩm. Theo một phương án, các hạt được nén thành viên nén có thể nhai. Theo phương án khác, sau khi tạo ra hỗn hợp hạt, nó được tiếp tục xử lý bằng cách, ví dụ như bổ sung các chất tạo hương vị hoặc chất dinh dưỡng.

Các chế phẩm cũng có thể được xác định dựa trên tỷ lệ phần trăm của các axit amin trong chế phẩm. Do đó, ví dụ, sáng chế còn đề xuất các chế phẩm chứa lớn hơn 20% trọng lượng, 70% trọng lượng hoặc 90% trọng lượng các axit amin, trong đó (a) các axit amin này chứa khoảng từ 10 đến 80% trọng lượng, khoảng từ 20 đến 60% trọng lượng, khoảng từ 30 đến 50% trọng lượng, hoặc khoảng từ 35 đến 45% trọng lượng các axit amin thiết yếu; và (b) các axit amin thiết yếu này chứa tất cả hoặc bất kỳ hỗn hợp của L-isoleuxin, L-leuxin, L-lysin, L-threonin, L-tryptophan, L-valin, L-methionin, L-histidin và L-arginin (hai axit amin cuối cùng chỉ được coi là cần thiết cho trẻ sơ sinh).

Ngoài ra, chế phẩm giải phóng có điều chỉnh có thể được xác định dựa vào tỷ lệ axit amin thiết yếu so với axit amin không thiết yếu trong chế phẩm. Do đó, theo các phương án khác nhau, sáng chế đề xuất chế phẩm axit amin được dùng theo đường miệng giải phóng có điều chỉnh chứa lớn hơn 20% trọng lượng, 50% trọng lượng, 70% trọng lượng hoặc 90% trọng lượng axit amin, trong đó (a) các axit amin nêu trên chứa các axit amin thiết yếu và không thiết yếu với tỷ lệ trọng lượng ở vào khoảng từ 10:90,

20:80, 30:70, 40:60, 50:50, 60:40, 70:30, 80:20 đến khoảng 90:10, 80:20, 70:30, 60:40, 50:50, 40:60, 30:70, hoặc 20:80; và (b) các axit amin thiết yếu nêu trên chứa tất cả hoặc bất kỳ hỗn hợp của L-isoleuxin, L-leuxin, L-lysin, L-threonin, L-tryptophan, L-valin, L-methionin, L-histidin và L-arginin (hai axit amin cuối cùng này chỉ được xem là cần thiết cho trẻ sơ sinh).

Tốt hơn là, chế phẩm bao gồm một hoặc nhiều tá dược hoặc chất phụ gia có khả năng kiểm soát sự giải phóng của tất cả các axit amin trong chế phẩm, hoặc nhóm nhỏ các axit amin. Các tá dược hoặc chất phụ gia này được gọi chung là “tá dược hoặc chất phụ gia làm chậm giải phóng” và có khả năng tạo ra đặc tính giải phóng kéo dài, đặc tính giải phóng chậm, sự kết hợp của giải phóng tức thời và giải phóng kéo dài hoặc các đặc tính giải phóng chậm. Theo một phương án, các tá dược hoặc các chất bổ sung là các tá dược hoặc các chất phụ gia giải phóng chậm và được gọi là “phương tiện để giải phóng ưu tiên các axit amin ở pH giữa 4 và 7” hoặc “phương tiện để giải phóng ưu tiên các axit amin trong hồng tràng khi dùng qua đường uống”. Trong trường hợp này, tá dược thường có mặt với lượng có hiệu quả để gây ra sự giải phóng ưu tiên của các axit amin nêu trên từ chế phẩm này ở pH giữa 4 và 7.

Thuật ngữ “giải phóng được ưu tiên” không loại trừ khả năng một số tá dược sẽ giải phóng các axit amin trong môi trường có pH thấp hơn, hoặc thậm chí tỷ lệ giải phóng trong môi trường có pH thấp hơn sẽ bằng với tốc độ xảy ra trong môi trường có pH cao hơn. Điểm quan trọng là tá dược làm giảm tổng lượng của các axit amin mà mặt khác được giải phóng trong môi trường có pH thấp của dạ dày so với dạng liều lượng giải phóng tức thời. Do đó, ví dụ, tá dược có thể tạo ra đặc tính giải phóng chậm hơn theo thời gian khi chế phẩm đi qua đường GI hơn so với nếu không xảy ra với chế phẩm giải phóng tức thời, hoặc theo mô hình trong thử nghiệm in vitro thích hợp. Ngoài ra, tá dược có thể làm chậm sự giải phóng cho đến khi chế phẩm đến môi trường có pH cao hơn của hồng tràng.

Các tá dược hoặc chất phụ gia/chất phủ điều chỉnh sự giải phóng đã biết đối với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này bao gồm, ví dụ, etylxenluloza, xenluloza axetat, copolyme vinyl axetat/vinyl clorua, copolyme arylat/metacrylat, polyetylen oxit, hydroxypropyl metylxenluloza, carrageenan, axit alginic và các muối của chúng, xenluloza hydroxyetyl, xenluloza hydroxypropyl, gồm karaya, gồm acacia, gồm tragacan, gồm locust bean, gồm guar, natri cacboxymetyl

xenluloza, metyl xenluloza, sáp ong, sáp carnauba, rượu xetyl, dầu thực vật được hydro hóa, rượu stearyl, copolyme axit acrylic, carrageenan, pectin, natri cacboxymetyl xenluloza, mono và diglyxerit của các axit béo và các este hoặc dẫn xuất của chúng bao gồm glyxeryl dibehenat và glyxeryl dipalmitostearat, tinh bột và các dẫn xuất của chúng chẳng hạn như axetat ở ngô.

Các chế phẩm

Các chế phẩm của sáng chế có thể được điều chế theo cách đã biết trong lĩnh vực dược phẩm và thực phẩm bổ sung, và có thể được dùng theo nhiều cách khác nhau tùy thuộc vào việc liệu có cần điều trị cục bộ hoặc hệ thống được mong muốn. Đường dùng được ưu tiên nhất là theo đường uống. Các chế phẩm thường chứa, ngoài các axit amin, một hoặc nhiều chất mang có thể chấp nhận được (các tá dược hoặc các chất phụ gia). Khi tạo ra các chế phẩm của sáng chế, thành phần hoạt tính thường được trộn với tá dược, pha loãng bằng tá dược hoặc được bao bọc trong chất mang nêu trên ở dạng, ví dụ, ở dạng viên nang, gói, giấy hoặc hộp chứa khác. Khi tá dược đóng vai trò là chất pha loãng, nó có thể là chất rắn, chất bán rắn hoặc chất lỏng, hoạt động như là chất dẫn thuốc, chất mang hoặc môi trường cho thành phần hoạt tính. Do đó, các chế phẩm có thể ở dạng viên nén, viên tròn (bao gồm viên nang gelatin cứng hoặc mềm), bột, hạt vi cầu, viên hình thoi, gói (tức là, gói chứa bột hoặc hạt hoặc hạt vi cầu được đóng gói), viên ngọt, huyền phù, nhũ tương, và xi rô ví dụ chứa lên tới 90% trọng lượng axit amin.

Sử dụng công nghệ này có thể tạo ra các sản phẩm axit amin khác nhau, trong đó tất cả hoặc chỉ một phần lựa chọn của axit amin có đặc tính giải phóng có điều chỉnh. Ví dụ có thể tạo ra chế phẩm trong trường hợp:

- tất cả hoặc chỉ một phần các axit amin trong chế phẩm được điều chế cho việc giải phóng có điều chỉnh. Tức là, lớn hơn 20%, 40%, 60% hoặc 80%, và/hoặc nhỏ hơn 80%, 60%, 40%, hoặc 20% axit amin được điều chế cho việc giải phóng có điều chỉnh.
- tất cả hoặc chỉ một phần các axit amin thiết yếu trong chế phẩm được điều chế cho việc giải phóng có điều chỉnh. Tức là, lớn hơn 20%, 40%, 60% hoặc 80%, và/hoặc nhỏ hơn 80%, 60%, 40%, hoặc 20% axit amin thiết yếu được điều chế cho việc giải phóng có điều chỉnh.
- không có các axit amin thiết yếu được điều chế cho việc giải phóng có điều chỉnh.

- tất cả hoặc chỉ một phần các axit amin không thiết yếu trong chế phẩm được điều chế cho việc giải phóng có điều chỉnh, tức là, lớn hơn 20%, 40%, 60% hoặc 80%, và/hoặc nhỏ hơn 80%, 60%, 40%, hoặc 20% axit amin không thiết yếu được điều chế cho việc giải phóng có điều chỉnh.
- không có các axit amin không thiết yếu được điều chế cho việc giải phóng có điều chỉnh.
- bất kỳ sự kết hợp của các chiến lược nêu trên.

Ví dụ, sử dụng các chiến lược chế phẩm được mô tả trong đơn này, có thể điều chế ở các dạng liều lượng axit amin, sao cho chỉ các axit amin thiết yếu được điều chế cho việc giải phóng có điều chỉnh, và các axit amin không thiết yếu thì không. Ngoài ra, có thể điều chế ở các dạng liều lượng axit amin, sao cho chỉ các axit amin không thiết yếu được điều chế cho việc giải phóng có điều chỉnh, và các axit amin thiết yếu thì không. Ngoài ra, phụ thuộc vào các kết quả của thử nghiệm giải phóng đối với chế phẩm cụ thể, tốt nhất là giữ cho một số axit amin, như tyrosin, làm các axit amin giải phóng tức thời.

Nhiều chiến lược có sẵn để kiểm soát việc giải phóng các axit amin từ chế phẩm, tùy thuộc vào đặc tính dược động học mong muốn. Các chiến lược này thường liên quan đến các tá dược hoặc chất phụ gia không phụ thuộc pH, sao cho chế phẩm này giải phóng các axit amin độc lập với vị trí của nó trong đường tiêu hóa, hoặc các tá dược hoặc chất phụ gia phụ thuộc vào pH, để trì hoãn việc giải phóng các axit amin cho đến khi chế phẩm đến môi trường có pH cao hơn của ruột non.

Các lớp phủ/các tác nhân giải phóng được duy trì liên tục không phụ thuộc pH mà có thể bao gồm chế phẩm bao gồm, nhưng không giới hạn etylxenluloza, xenluloza axetat, copolyme vinyl axetat/vinyl clorua, copolyme arylat/metacrylat, polyetylen oxit, hydroxypropyl metylxenluloza, carrageenan, axit alginic và các muối của chúng, hydroxyetyl xenluloza, xenluloza hydroxypropyl, gồm xanthan, gồm karaya, gồm acacia, gồm tragacan, gồm locust bean, gồm guar, natri cacboxymetyl xenluloza, metyl xenluloza, sáp ong, sáp carnauba, rượu xetyl, dầu thực vật được hydro hóa, rượu stearyl, các axit béo và các este hoặc dẫn xuất của chúng bao gồm glyxeryl behenat và glyxeryl dipalmitostearat, gồm xanthan, tinh bột và các dẫn xuất của tinh bột chẳng hạn như ngô axetat.

Nhìn chung, ít nhất một tác nhân giải phóng có điều chỉnh không phụ thuộc pH có mặt trong chế phẩm với lượng khoảng từ 1% trọng lượng hoặc 5% trọng lượng đến khoảng 50% trọng lượng hoặc 25% trọng lượng, tốt hơn là khoảng từ 1% trọng lượng đến khoảng 30% trọng lượng. Tuy nhiên, phải hiểu rằng phạm vi của sáng chế không bị giới hạn ở bất kỳ các tác nhân giải phóng được duy trì liên tục không phụ thuộc pH cụ thể.

Các tác nhân phụ thuộc pH làm tăng tỷ lệ giải phóng của các axit amin từ chế phẩm ở pH vượt quá 5,5, nhưng không giới hạn ở, các polyme trương nở ở pH vượt quá 5,5, các tác nhân tan trong ruột để phủ axit amin và các tác nhân mà làm tăng độ hòa tan của các axit amin ở pH lớn hơn 5,5, bằng cách duy trì vi môi trường axit trong chế phẩm, ví dụ, axit hữu cơ. Ví dụ, các axit hữu cơ thích hợp bao gồm axit formic, axit axetic, axit propionic, axit valeric, axit caproic, axit oxalic, axit lactic, axit malic, axit xitric, axit benzoic và axit cacbonic. Bất kỳ sự kết hợp của các chiến lược này có thể được sử dụng để thúc đẩy việc giải phóng các axit amin ở pH lớn hơn 5,5. Ít nhất một tác nhân phụ thuộc pH thường có mặt trong chế phẩm với lượng khoảng từ 0,5 đến 40% trọng lượng, tốt hơn là khoảng từ 1 đến 20% trọng lượng.

Các polyme trương nở ở pH vượt quá 5,5 bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các copolyme của axit acrylic, copolyme của axit metacrylic (bao gồm cả các chất được bán dưới tên nhãn hiệu Eudragit®), natri alginat, carrageenan, axit alginic, pectin và natri cacboxymetyl xenluloza.

Các tác nhân tan trong ruột bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xenluloza axetat phtalat, hydroxypropyl metylxenluloza phtalat, polyvinyl axetat phtalat, copolyme của axit metacrylic, xenluloza của axetat trimelitat, hydroxypropyl metylxenluloza axetat, succinat, shellac, và zein.

Các tác nhân làm tăng độ hòa tan của các axit amin ở pH lớn hơn 5,5 bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axit hữu cơ. Các axit hữu cơ này duy trì vi môi trường axit trong viên nén, và bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axit xitric, axit fumaric, axit tartaric, axit adipic, glucono delta-lacton và axit malic.

Các chế phẩm của sáng chế thường được điều chế trước tiên bằng cách tạo hạt ướt, lớp phủ và nén bánh quy là mong muốn, sau đó nén lại thành dạng viên nén bánh quy sau khi trộn với các tá dược hoặc chất phụ gia thích hợp khác như chất bôi trơn, chất chống dính và chất phân huỷ. Chất tạo hương vị có thể được thêm vào trong các bước

tạo hạt sao cho chúng là một phần của các hạt hoặc “nội hạt”, hoặc sau đó được trộn với các hạt, trước khi nén hạt và tùy ý trước khi ép thành viên nén/bánh quy.

Theo phương pháp tạo hạt ướt, ít nhất một axit amin và các thành phần khác được tạo hạt bằng chất lỏng kết hạt (ví dụ, rượu isopropyl, rượu etyl, trichlorometan hoặc nước) trong máy trộn đánh bóng, máy trộn tốc độ cao, máy kết hạt tầng sôi. Các chất liên kết có thể được có trong chất lỏng kết hạt, hoặc có thể có trong máy trộn khô. Các hạt ướt được sấy khô trong lò vi sóng hoặc máy sấy tầng sôi, và sau đó được sàng qua lưới thích hợp để thu được các hạt chảy tự do mà sau đó được bao phủ bằng các tá dược hoặc chất phụ gia chức năng có khả năng tạo ra đặc tính giải phóng chậm hoặc kéo dài hoặc có điều chỉnh.

Các chất độn có thể có trong các hạt hoặc các chế phẩm bánh quy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xenluloza vi tinh thể, manitol, xylitol, dicanxi phosphat, canxi sulphat, tinh bột, lactoza, sucroza, dextroza, sorbitol, fructoza, và bột xenluloza. Khi có mặt, chất độn có thể có mặt trong chế phẩm với lượng ở vào khoảng từ 5 đến 90% trọng lượng, tốt hơn là ở vào khoảng từ 10 đến 50% trọng lượng.

Các chất phân rã có thể được có trong các chế phẩm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xenluloza vi tinh thể, tinh bột, crospovidon, glycolat tinh bột natri, và natri crosscarmeloza. Khi có mặt, chất phân rã có thể có mặt trong chế phẩm với lượng ở vào khoảng từ 0,5 đến 30% trọng lượng, tốt hơn là ở vào khoảng từ 1 đến 15% trọng lượng.

Các chất chống dính và chất chảy có thể được sử dụng trong chế phẩm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, đá tan, tinh bột ngô, silic dioxit, natri lauryl sulphat và stearat kim loại. Khi có mặt, chất chống dính và chất chảy có thể có mặt trong chế phẩm với lượng ở vào khoảng từ 0,2 đến 15% trọng lượng, tốt hơn là ở vào khoảng từ 0,5 đến 5% trọng lượng.

Các chất bôi trơn có thể được sử dụng trong chế phẩm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, magie stearat, canxi stearat, natri stearat, axit stearic, natri stearyl fumarat, dầu hạt bông được hydro hóa, đá tan, các loại sáp, bao gồm mà không giới hạn ở, sáp ong, sáp carnuba, rượu xetyl, glyxeryl stearat, glyxeryl palmitat, glyxeryl behenat, dầu hạt bông được hydro hóa, và rượu stearyl. Khi có mặt, chất bôi trơn có thể có mặt với lượng ở vào khoảng từ 0,2 đến 20% trọng lượng, tốt hơn là ở vào khoảng từ 0,5 đến 5% trọng lượng.

Chất liên kết (“chất gắn kết”) có thể được sử dụng, nhưng không giới hạn ở, polyvinyl pyrrolidon, tinh bột, metylxenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, cacboxymetyl xenluloza, dung dịch sucroza, dung dịch dextroza, gồm guar, gồm xanthan, acacia, tragacan, gồm locust bean và natri alginat, hoặc bất kỳ muối axit alginic khác. Khi có mặt, chất liên kết có thể có mặt trong chế phẩm với lượng ở vào khoảng từ 0,2 đến 10% trọng lượng, tốt hơn là ở vào khoảng từ 0,5 đến 5% trọng lượng.

Các chất bao phủ mà có thể có trong chế phẩm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, etylxenluloza, xenluloza axetat, copolyme vinyl axetat/vinyl clorua, copolyme arylat/metacrylat, polyetylen oxit, hydroxypropyl metylxenluloza, carrageenan, axit alginic và các muối của chúng, hydroxyetyl xenluloza, xenluloza hydroxypropyl, gồm karaya, gồm acacia, gồm tragacan, gồm locust bean, gồm guar, natri cacboxymetyl xenluloza, metyl xenluloza, sáp ong, sáp carnauba, rượu xetyl, dầu thực vật được hydro hóa, rượu stearyl, các axit béo và các este hoặc dẫn xuất của chúng bao gồm glyxeryl behenat và glyxeryl dipalmitostearat, gồm xanthan, tinh bột và các dẫn xuất của tinh bột chẳng hạn như ngô axetat.

Chất chắn vị

Các axit amin vốn có vị đắng và theo một phương án của sáng chế, các axit amin có vị đắng này được tạo vị nang bằng chất chắn vị. Các chất này hữu ích để che dấu vị của các dược phẩm bao gồm các chất có khả năng đóng vị nang axit amin, do đó bảo vệ giác quan khỏi vị đắng của nó. Các chất chắn vị của sáng chế giúp các dược phẩm vượt trội bằng cách tạo cho dược phẩm dễ chịu hơn so với các dược phẩm và/hoặc bằng cách tạo ra dạng liều lượng đòi hỏi ít hơn các chất tạo hương vị hoặc chất chắn vị truyền thống.

Ví dụ, các chất chắn vị bao gồm ete hydroxypropyl xenluloza (HPC), ete hydroxypropyl xenluloza được thế thấp (L-HPC); ete metyl hydroxypropyl xenluloza (HPMC); polyme metylxenluloza; etylxenluloza (EC) và hỗn hợp của chúng; rượu polyvinyl (PVA); hydroxyetylxenluloza; cacboxymetyl xenluloza và các muối của cacboxymetyl xenluloza (CMC); rượu polyvinyl và copolyme polyetylen glycol; monoglyxerit, triglyxerit, polyetylen glycol, tinh bột thực phẩm biến đổi, polyme acrylic và hỗn hợp của polyme acrylic với các ete xenluloza; xenluloza axetat phtalat; sepiFilm

chẳng hạn các hỗn hợp của HPMC và axit stearic, xyclodextrin, và các hỗn hợp của các chất này.

Ngoài việc tạo vi nang các axit amin bằng chất chắn vị hoặc chất làm tăng thời hạn sử dụng của chế phẩm như được mô tả ở đây, các dược phẩm của sáng chế cũng có thể chứa một hoặc nhiều các chất tạo hương vị. Ví dụ, “chất tạo hương vị” hoặc “chất làm ngọt” hữu hiệu trong các dược phẩm của sáng chế bao gồm xi rô acacia, acesulfame K, alitame, hồi hương, táo, aspartame, chuối, kem Bavarian, quả mọng, lý chua đen, kẹo bơ đường, canxi xitrat, long não, caramel, anh đào, kem anh đào, sôcôla, quế, kẹo cao su, cam quýt, rượu pân cam quýt, kem cam quýt, kẹo bông, cacao, cola, anh đào lạnh, cam quýt lạnh, cyclamat, cylamat, dextroza, bạch đàn, eugenol, fructoza, rượu pân hoa quả, gừng, glycyrrhetinat, xi-rô glycyrrhiza (cam thảo), nho, bưởi, mật ong, isomalt, chanh ta, chanh tây, kem chanh, monoamoni glyrrhizinat, maltol, manitol, cây phong, thực quỳ, mentol, kem bạc hà, quả mọng hỗn hợp, neohesperidin DC, neotame, cam, quả lê, quả đào, bạc hà, kem bạc hà, dâu rừng, bia gốc, rượu rum, sacarin, safrol, sorbitol, bạc hà lục, kem bạc hà lục, dâu, kem dâu, stevia, sucraloza, sucroza, natri sacarin, sacarin, aspartame, neotame, acesulfame kali, manitol, talin, xylitol, sucraloza, sorbitol, kem Thụy Sĩ, tagatoza, quýt, thaumatin, tutti frutti, vani, quả óc chó, dừa hâu, anh đào đại, cây lộc đề, xylitol, hoặc bất kỳ sự kết hợp của các thành phần tạo hương vị này, chẳng hạn như hồi hương-mentol, anh đào-hồi hương, quế-cam, anh đào-quế, sôcôla-bạc hà, mật ong-chanh, chanh tây-chanh ta, chanh-bạc hà, mentol-bạch đàn, kem-cam, vani-bạc hà, và hỗn hợp của chúng. Theo các phương án khác, natri clorua được đưa vào dược phẩm.

Dựa trên các axit amin và các tá dược hoặc các chất phụ gia, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ có thể xác định sự kết hợp tốt nhất của chất tạo hương vị để cung cấp sản phẩm có hương vị tối ưu cho nhu cầu và sự tuân thủ của người tiêu dùng. Ví dụ xem Roy et al., *Modifying Bitterness: Mechanism, Ingredients, and Applications* (1997).

Phương pháp tạo vi nang

Axit amin có thể được tạo vi nang bằng các phương pháp đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các phương pháp đã biết này bao gồm, ví dụ, quá trình sấy phun, quá trình quay đĩa, quá trình nóng chảy, phương pháp phun

lạnh, tăng hóa lỏng, lắng đọng tĩnh điện, ép đùn ly tâm, sự phân tách huyền phù xoay, trùng hợp ở mặt phân cách lỏng-khí hoặc rắn-khí, ép đùn áp suất, hoặc bồn chiết dung môi phun. Ngoài các chất này, một số các kỹ thuật hóa học, ví dụ, sinh tụ phức, bay hơi dung môi, không tương hợp polyme-polyme, trùng hợp mặt phân cách trong môi trường lỏng, trùng hợp tại chỗ, sấy khô trong chất lỏng, và hòa tan trong môi trường lỏng cũng có thể được sử dụng. Ngoài ra, các phương pháp khác chẳng hạn như tạo hạt khô (tức là, đầm lặn và bịt kín), ép đùn/tạo hình cầu, hoặc phủ hạt nano cũng có thể được sử dụng.

Khi được tạo vi nang, axit amin có thể có mặt với kích thước hạt từ 1 micrômet đến 1000 micrômet, từ 5 micrômet đến 200 micrômet, hoặc từ 10 micrômet đến 100 micrômet.

Phun khô thường có sẵn để mở rộng quy mô thương mại. Theo các phương án khác nhau, chất được dùng trong quá trình tạo vi nang phun khô được nhũ tương hóa hoặc phân tán vào vật liệu lõi ở dạng cô đặc ví dụ, 10 đến 60% rắn. Theo một số phương án của sáng chế, tải rắn ở giữa khoảng 10 đến 20%, hoặc ở giữa khoảng 10 đến 40%, hoặc ở giữa khoảng 40 đến 60%. Theo một phương án, vật liệu tạo vi nang được nhũ tương hóa cho đến khi thu được khoảng 1 đến 3 μm giọt nhỏ. Theo các phương án khác, vật liệu tạo vi nang được nhũ tương hóa cho đến khi thu được khoảng 1 đến 200 μm giọt nhỏ, hoặc cho đến khi thu được 1 đến 100 μm giọt nhỏ. Khi phân tán axit amin và vật liệu đóng gói thu được, nhũ tương được nạp như là các giọt nhỏ vào buồng nhiệt của máy sấy phun. Trong một số phương án, các giọt được phun vào buồng hoặc tách ra đĩa quay. Sau đó, các hạt vi nang được làm khô trong buồng làm nóng và rơi xuống đáy của buồng sấy phun nơi chúng được thu.

Sự tụ giọt liên quan đến sự tạo vi nang của các chất chẳng hạn như dược chất hoạt tính và bao gồm quá trình ba phần của hình thành hạt hoặc giọt nhỏ, hình thành thành của giọt tụ và tách viên nang. Phương pháp này có thể tạo ra các vi nang có kích thước hạt nhỏ (10 đến 70 micrômet).

Sự ép đùn/tạo hình cầu là phương pháp khác liên quan đến việc tạo khối ướt của các thành phần dược phẩm hoạt tính, tiếp theo là ép đùn khối ướt qua tấm đục lỗ để tạo ra các thanh hình trụ ngắn. Sau đó, các thanh này được đặt vào con lăn hình cầu quay nhanh để tạo hình các thanh hình trụ thành các quả cầu đồng nhất. Sau đó, các quả cầu được làm khô bằng cách sử dụng máy sấy tầng sôi và sau đó được phủ một lớp phủ chức năng bằng cách sử dụng buồng chứa chất lỏng được trang bị bộ chèn Wurster và vòi

phun. Phương pháp này tạo ra các quả cầu tròn, đồng nhất, lý tưởng để nhận lớp phủ chức năng. Tải thuốc có thể lên đến 80% (tùy thuộc vào đặc tính của thuốc).

Các phương pháp phủ khô

Ngoài việc tạo vi nang, sự ổn định hoặc thời gian giải phóng của các axit amin được sử dụng trong sáng chế có thể tăng lên theo các phương pháp khác như phủ khô và phủ hạt nano. Phủ khô bao gồm việc tạo thành các hạt của axit amin được bảo phủ mà sau đó được trộn với các thành phần khác. Sự tạo hạt khô đạt được bằng cách tạo ra các hạt nhỏ dày đặc mà sau đó được xay thành kích thước hạt mong muốn và tiếp theo được trộn với các thành phần khác của dược phẩm. Sự tạo hạt khô và lớp phủ hạt nano có thể mang lại tính ổn định cao và đặc tính chặn vị đối với dược phẩm hoạt tính bằng cách pha loãng và tách các thành phần như vậy trong chất nền được tạo hạt với các thành phần tương thích có thể nâng cao thời hạn sử dụng của các sản phẩm axit amin cũng như chặn vị đắng nếu chất làm ngọt hoặc chất tạo hương vị được sử dụng trong chất bao phủ.

Kỹ thuật điển hình cho việc tạo hạt khô là sử dụng phương pháp bịt kín hoặc đầm lăn. Trong quá trình bịt kín, bột khô được nén bằng cách sử dụng máy nén thông thường, hoặc thường hơn nữa, máy ép quay lớn và nặng. Các khối nén và “phôi” thu được sau đó được xay thành kích thước hạt mong muốn. Đầm lăn là phương pháp khác nhẹ nhàng hơn; hỗn hợp bột bị ép giữa hai con lăn để tạo thành tấm nén. Các tấm này thường là yếu và giòn và gãy ngay lập tức thành các mảnh. Các mảnh này cần được xử lý nhẹ nhàng hơn để phá vỡ chúng thành các hạt, và thường có thể đạt được bằng cách chỉ sàng. Parikh, D. M., Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, (Marcel Dekker ed. 1997).

Các thành phần bổ sung

Các thành phần khác cũng có thể được đưa vào các chế phẩm của sáng chế, bao gồm các vitamin, chất khoáng, chất béo, axit béo chẳng hạn như DHA, EPA và ARA (axit arachidonic), cacbohydrat, và các hợp chất khác, tốt hơn là với lượng có hiệu quả điều trị. Ví dụ, các chất khoáng thích hợp bao gồm canxi, clo, crôm, đồng, flo, i ốt, sắt, mangan, molybden, phospho, kali, selen, lưu huỳnh, natri, và kẽm. Các ví dụ về các vitamin thích hợp bao gồm Vitamin A (Retinol, retinyl axetat và palmitat, beta-caroten), Tiamin (vitamin B1), Riboflavin (vitamin B2), Niacin (vitamin B3, axit nicotinic), Axit

Panthenoic (vitamin B5), Vitamin B6 (pyridoxin), Vitamin B12 (cobalamin), Biotin, Vitamin C (axit ascorbic), Vitamin D (calciferol), Vitamin E (alpha-tocopherol), axit folic (folat) và vitamin K (phyloquinon, menaquinon).

Theo một phương án, chế phẩm chứa một hoặc nhiều hơn, 5 hoặc nhiều hơn, 10 hoặc nhiều hơn, hoặc tất cả chất dinh dưỡng sau ngoài các axit amin có mặt trong chế phẩm với các lượng có hiệu quả điều trị: cholin, inositol, vitamin A, vitamin D, vitamin E, vitamin K, vitamin C, tiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folat, vitamin B12, biotin, axit pantothenic, kali, canxi, magiê, sắt, kẽm, đồng, mangan, selen, crôm, molybden, iốt, natri, phospho, clo, axit docosahexaenoic, axit eicosapentaenoic, axit arachidonic và lutein.

Dĩ nhiên, cần phải hiểu rằng bất kỳ các chất dinh dưỡng nêu trên có thể có mặt ở dạng đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này mà tạo ra giá trị dinh dưỡng tương tự, chẳng hạn như muối và chelat và este và các dẫn xuất của các chất dinh dưỡng nêu trên. Bảng H mô tả ví dụ về các chất dinh dưỡng khác nhau, liều lượng dinh dưỡng hiệu quả, các dẫn xuất dinh dưỡng có khả năng đưa vào các chế phẩm của sáng chế. Chế phẩm có thể bao gồm bất kỳ một hoặc sự kết hợp của các chất dinh dưỡng này.

Bảng H

		1 đến 3 năm	3 đến 16 năm	Lớn hơn 16 năm
Chất		gr/ngày	gr /ngày	gr / ngày
Vitamin	vitamin A	0,00040000	0,00065000	0,00072000
	vitamin D	0,00003200	0,00003250	0,00003600
	vitamin E	0,00360000	0,00975000	0,02070000
	vitamin K	0,00008000	0,00032500	0,00045000

	vitamin C	0,04000000	0,07150000	0,13500000
	tiamin	0,00060000	0,00104000	0,00135000
	riboflavin	0,00060000	0,00195000	0,00270000
	niacin	0,00720000	0,01300000	0,01800000
	vitamin B6	0,00040000	0,00227500	0,00135000
	Folat	0,00012000	0,00013000	0,00036000
	vitamin B12	0,00000600	0,00005200	0,00005400
	biotin	0,00060000	0,00260000	0,00315000
	axit pantothenic	0,00400000	0,02275000	0,02700000
Chất khoáng	kali	0,16000000	0,78000000	0,90000000
	canxi	0,50000000	0,97500000	0,76500000
	magiê	0,06000000	0,22750000	0,19800000
	sắt	0,01100000	0,01625000	0,01350000
	kẽm	0,00320000	0,01040000	0,01710000
	đồng	0,00060000	0,00084500	0,00090000
	mangan	0,00040000	0,00182000	0,00252000
	selen	0,00001400	0,00003250	0,00009000
	crôm	0,00000400	0,00003250	0,00006300
	molyden	0,00002000	0,00006500	0,00007200
	iot	0,00008000	0,00011050	0,00015300
	natri	0,03600000	0,00000000	0,00000000

	phospho	0,20000000	0,78000000	0,63000000
	clo	0,08000000	0,00000000	0,00000000
Các chất dinh dưỡng khác	DHA axit docosaheaxaenoic	0,08000000	0,26000000	0,27000000
	ARA axit arachidonic	0,15000000	0,00000000	0,00000000
	Lutein	0,00600000	0,00000000	0,00000000
	colin	0,07000000	0,14950000	0,18000000
	inositol	0,06000000	0,07800000	0,09000000

Chế phẩm cuối cùng

Theo phương án đặc biệt được ưu tiên, chế phẩm chứa các hạt của axit amin được phủ bằng một hoặc nhiều tá được điều chỉnh giải phóng, cũng được đề cập đến ở đây như là “thiết bị phủ để làm chậm tỷ lệ giải phóng axit amin”, hoặc “thiết bị phủ để đạt được tỷ lệ giải phóng được nêu”. Các hạt có thể được tạo ra bằng các kỹ thuật tạo hạt ướt hoặc khô, như được thảo luận ở trên, nhưng tốt hơn là chúng được tạo bởi kỹ thuật tạo hạt ướt. Tốt hơn là, chúng cũng được giới hạn khoảng kích thước cụ thể, chẳng hạn như 0,1 đến 3 mm, 0,5 đến 2,0 mm, 0,5 đến 1,0 mm, 0,5 đến 2,0 mm, hoặc 1,0 đến 2,0 mm. Mỗi axit amin có thể được chứa trong hạt của chính nó, nhưng các axit amin giải phóng có điều chỉnh tốt hơn là được trộn trong các hạt.

Tốt hơn là, các đặc tính giải phóng có điều chỉnh đạt được với lớp phủ điều chỉnh giải phóng hoặc các lớp phủ được dùng lên hạt, với lượng từ 1 đến 30% trọng lượng, hoặc từ 5 đến 25% trọng lượng dựa trên trọng lượng của các axit amin. Các tá được làm chậm giải phóng thích hợp đối với lớp phủ được mô tả ở phần khác trong tài liệu này, nhưng một chế phẩm được ưu tiên chứa lớp phủ với lượng từ 1 đến 15% trọng lượng, từ 2 đến 10% trọng lượng, hoặc từ 5 đến 7,5% trọng lượng etylxenluloza dựa trên trọng lượng của các axit amin. Chế phẩm được ưu tiên khác chứa lớp phủ thứ nhất của

etylxenluloza (như được mô tả ở trên) và lớp phủ thứ hai từ 5 đến 15% hoặc khoảng 10% trọng lượng glyxeryl dibehenat dựa trên trọng lượng của các axit amin.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây được đưa ra để cung cấp cho người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sự bộc lộ và mô tả đầy đủ các phương pháp được nêu ra ở đây được thực hiện và đánh giá, và nhằm mục đích hoàn toàn là lấy làm ví dụ cho sáng chế, mà không nhằm mục đích giới hạn phạm vi của sáng chế. Mặc dù, các tác giả sáng chế đã nỗ lực để đảm bảo độ chính xác đối với các con số (ví dụ, lượng, nhiệt độ, v.v.), nhưng các sai số và độ lệch cần được tính đến.

Ví dụ 1 - các hỗn hợp axit amin điển hình cho phenylketone niệu

Bảng 1 liệt kê ba hỗn hợp axit amin đại diện riêng biệt đối với quản lý chế độ ăn của người mắc phenylketone niệu, trên tỷ lệ phần trăm cơ bản

Bảng 1

	A	B	C
Các axit amin thiết yếu			
L-isoleuxin	5,11	7,18	5,11
L-leuxin	9,18	12,90	9,18
L-lysin HCl	7,39	10,39	5,91 ¹
L-Threonin	3,8	5,34	5,28
L-Tryptophan	1,68	2,36	1,68
L-valin	6,39	8,98	6,39
L-methionin	2,04	2,86	2,04
L-Histidin HCl	3,04	2,358	3,04 ¹
L-Arginin	6,14	4,764	6,14
Tổng số Ess AA	41,70	54,764	44,77
Các axit amin không thiết yếu			

L-Alanin	6,0	4,665	6,0
Axit L-Aspartic	9,18	7,122	9,20
L-Cystin	2,03	1,57	2,03
L-Glutamin	12,49	9,691	12,49
Glyxin	4,48	3,47	4,48
L-Prolin	7,21	5,594	7,21
L-Serin	5,9	4,57	5,9
Taurin	0,300	0,232	0,25
L-Tyrosin	7,51	5,82	7,51
L-carnitin	0,16	0,124	0,16
Tổng số không Ess AA	58,30	45,236	55,23
Tổng số AA	100	100	100

¹ trọng lượng được dựa trên bazơ tự do

Ví dụ 2 - các chế phẩm bột điển hình và quá trình sản xuất

Bảng sau mô tả các chế phẩm của 5 sản phẩm riêng biệt chứa 18 axit amin (ngoại trừ methionin) bằng cách sử dụng Plasdone K26/32 làm chất liên kết và chất chần vị (các sản phẩm 2, 3, 4 và 5). Chế phẩm tham khảo (sản phẩm 1) mà không có Plasdone K26/32 và không có các chất tạo hương vị.

Bảng 2a. Chế phẩm của các sản phẩm 1, 2, 3, 4 và 5

	Sản phẩm 1	Sản phẩm 2	Sản phẩm 3	Sản phẩm 4	Sản phẩm 5
<i>Thành phần</i>	g	g	g	g	g
L-Alanin	5,240	5,240	5,240	5,240	5,240
L-Arginin	6,140	6,140	6,140	6,140	6,140
Axit L- Aspartic	9,180	9,180	9,180	9,180	9,180

L-Cystin	2,030	2,030	2,030	2,030	2,030
L-Glutamin	12,490	12,490	12,490	12,490	12,490
Glyxin	4,480	4,480	4,480	4,480	4,480
L-Histidin HCl	3,040	3,040	3,040	3,040	3,040
L-isoleuxin	5,110	5,110	5,110	5,110	5,110
L-leuxin	9,180	9,180	9,180	9,180	9,180
L-lysin HCl	7,390	7,390	7,390	7,390	7,390
L-Prolin	7,210	7,210	7,210	7,210	7,210
L-Serin	5,900	5,900	5,900	5,900	5,900
Taurin	0,188	0,188	0,188	0,188	0,188
L-Threonin	4,540	4,540	4,540	4,540	4,540
L-Tryptophan	1,680	1,680	1,680	1,680	1,680
L-Tyrosin	7,510	7,510	7,510	7,510	7,510
L-valin	6,360	6,360	6,360	6,360	6,360
L-carnitin	0,116	0,116	0,116	0,116	0,116
<i>Tổng</i>	97.784	97.784	97.784	97.784	97.784
Plasdone K26/32	0,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Chất tạo hương vị ¹	0,000	0,000	1,250	1,400	1,500

¹Sản phẩm 1 không có hương vị; Sản phẩm 2 không có hương vị; Sản phẩm 3 có hương vị caramel; Sản phẩm 4 có hương vị vani; sản phẩm 5 có hương vị chuối

Mỗi chế phẩm được sản xuất theo phương pháp chung dưới đây.

Bước 1

Thiết bị sản xuất:

- Cân các loại khác nhau
- Máy trộn lực cắt cao: Máy trộn phòng thí nghiệm Diosna P1/6
- Sàng
- Lò tĩnh
- Máy trộn

Hỗn hợp axit amin Sản phẩm 1

Cân chính xác các axit amin và trộn trong 20 phút bằng máy trộn.

Chế phẩm dạng hạt không có hương vị Sản phẩm 2

Cân chính xác các axit amin và trộn trong 20 phút bằng máy trộn. Chuyển hỗn hợp vào máy Diosna, và trộn trong 1 phút với tốc độ lưỡi dao là 250 vòng/phút. Làm ướt hỗn hợp với dung dịch rượu của Plasdone K26/32 (10% trong dung dịch etanol-10g cho 100 g Etanol). Sau 1 phút 30 giây, thêm dung dịch và hạt và trộn trong ba phút với tốc độ lưỡi dao là 250 vòng/phút và tốc độ cắt 500 vòng/phút. Xả hạt và cho đi qua sàng với chiều rộng là 0,8 mm. Sấy khô trong lò tĩnh khoảng bốn giờ ở nhiệt độ 40°C. Xả và cho đi qua sàng với chiều rộng là 0,8 mm.

Chế phẩm dạng hạt có hương vị Sản phẩm 3, 4 và 5.

Cân chính xác các axit amin và trộn trong 20 phút bằng máy trộn. Chuyển hỗn hợp vào máy Diosna, và trộn trong 1 phút 30 giây với tốc độ lưỡi dao là 250 vòng/phút. Làm ướt hỗn hợp với dung dịch rượu của Plasdone K26 / 32 (10% hàm lượng trong dung dịch etanol-10g cho 100 g Etanol) và chất tạo hương vị. Lượng của các chất tạo hương vị được bổ sung vào dung dịch rượu của Plasdone K26/32 như sau:

- 1,13 g của 58% hàm lượng caramel trong Etanol (đối với sản phẩm 3)
- 1,13 g của 60% hàm lượng vani trong Etanol (đối với sản phẩm 4)
- 1,46 g của 14% hàm lượng chuối trong Etanol (đối với sản phẩm 5)

Sau 1 phút 30 giây, trộn dung dịch và tạo hạt trong ba phút với tốc độ lưỡi dao là 250 vòng/phút và tốc độ cắt 500 vòng/phút. Xả hạt và cho đi qua sàng với chiều rộng là 0,8 mm. Sấy khô trong lò tĩnh khoảng bốn giờ ở nhiệt độ 40°C. Xả và cho hỗn hợp đi qua sàng với chiều rộng là 0,8 mm.

Bước 2

Điều chế methionin bằng cách sử dụng Plasdone K26/32 làm chất liên kết và chất chần vị cộng với lượng nhỏ chất tạo hương vị caramel bằng cách sử dụng phương pháp sản xuất tương tự với phương pháp được sử dụng đối với các sản phẩm 3, 4 và 5 được báo cáo trong bước 1.

Bảng 2b. Chế phẩm của L-methionin dạng hạt Sản phẩm 6.

	Sản phẩm 6
<i>Thành phần</i>	g
L-Methionin ¹	250,0
Plasdone K26/32 ²	30
Chất tạo hương vị Caramel ³	3,6
<i>Tổng</i>	289

¹ 100 g L-Methionin tương ứng với 103,2 g L-Methionin dạng hạt

² Plasdone K26/32 20% trong dung dịch Etanol: 30 g tương ứng với 6 g Plasdone K29/32

³ Caramel trong 58% dung dịch etanol: 3,6 g tương ứng với 2,088 g caramel tinh khiết

Bước 3

Điều chế chế phẩm cuối cùng trộn bột/hạt của bước 1 cộng với các hạt của bước 2 với lượng được báo cáo dưới đây.

Bảng 2c. Thành phần của chế phẩm cuối cùng của các sản phẩm 7, 8, 9, 10 và 11

	Sản phẩm 7	Sản phẩm 8	Sản phẩm 9	Sản phẩm 10	Sản phẩm 11
<i>Thành phần</i>	g	g	g	g	g
L-Alanin	5,240	5,240	5,240	5,240	5,240
L-Arginin	6,140	6,140	6,140	6,140	6,140
Axit L-Aspartic	9,180	9,180	9,180	9,180	9,180
L-Cystin	2,030	2,030	2,030	2,030	2,030
L-Glutamin	12,490	12,490	12,490	12,490	12,490
Glyxin	4,480	4,480	4,480	4,480	4,480
L-Histidin HCl	3,040	3,040	3,040	3,040	3,040
L-isoleuxin	5,110	5,110	5,110	5,110	5,110
L-leuxin	9,180	9,180	9,180	9,180	9,180
L-lysin HCl	7,390	7,390	7,390	7,390	7,390
L-Prolin	7,210	7,210	7,210	7,210	7,210

L-Serin	5,900	5,900	5,900	5,900	5,900
Taurin	0,188	0,188	0,188	0,188	0,188
L-Threonin	4,540	4,540	4,540	4,540	4,540
L-Tryptophan	1,680	1,680	1,680	1,680	1,680
L-Tyrosin	7,510	7,510	7,510	7,510	7,510
L-valin	6,360	6,360	6,360	6,360	6,360
L-carnitin	0,116	0,116	0,116	0,116	0,116
L-Methionin ¹	2,115	2,115	2,115	2,115	2,115
Tổng AA	99,899	99,899	99,899	99,899	99,899
Plasdone K26/32	0,050	1,050	1,050	1,050	1,050
Chất tạo hương vị ²	0,000	0,000	1,250	1,400	1,500

¹ 2,115g L-Methionin dạng hạt trong sản phẩm 7 tương ứng với 2,050g L-Methionin

² Sản phẩm 7 không có hương vị (chỉ có một lượng nhỏ caramel có nguồn gốc từ bột Methionin), Sản phẩm 8 không có hương vị (chỉ có một lượng nhỏ caramel có nguồn gốc từ bột Methionin), sản phẩm 9 có hương vị caramel, sản phẩm 10 có hương vị caramel và vani, sản phẩm 11 có hương vị caramel và chuối

Tất cả các sản phẩm được đề cập ở trên được sản xuất bằng cách trộn bột hoặc các hạt của các sản phẩm 2, 3, 4 và 5 bằng hạt của sản phẩm 6.

Ví dụ 3 - Thử nghiệm mùi vị

Trong các chế phẩm cuối cùng được báo cáo trong ví dụ 2 (các sản phẩm 8, 9, 10 và 11), thử nghiệm dưới đây được thực hiện trên 6 người lớn khỏe mạnh. Các kết quả được báo cáo là các giá trị trung bình:

Bảng 3. Kết quả của thử nghiệm mùi vị

	Sản phẩm tham khảo trên thị trường	Sản phẩm 8	Sản phẩm 9	Sản phẩm 10	Sản phẩm 11

Sản phẩm trong sữa chua với hương vị chuối:					
-Hương vị	4,25	4,6	-	-	-
-Mùi vị	3,75	4,6	-	-	-
-Ổn định (mùi vị khó chịu trong miệng)	3	2,2	-	-	-
Sản phẩm trong nước cam:					
-Hương vị	4	5	-	-	-
-Mùi vị	3,25	4.125	-	-	-
-Ổn định (mùi vị khó chịu trong miệng)	2,5	1,75	-	-	-
Sản phẩm trong chuối ép					
-Hương vị	3,5	5	-	-	-
-Mùi vị	1	4.375	-	-	-
-Ổn định (mùi vị khó chịu trong miệng)	2,75	2,25	-	-	-
Sản phẩm phân tán trong Nước:	2,4	-	4,3	4,8	4,3
-Hương vị	0,8	-	3,9	3,5	5
-Mùi vị	4,6	-	2,4	2	1,4
-Ổn định (mùi vị khó chịu trong miệng)	2	4	4	4	4
-Độ phân tán					

Chú thích:

-Hương vị/mùi vị: 0= không tốt 5= tốt

-Ổn định (mùi vị khó chịu trong miệng) 0=Ổn định ngắn 5=ổn định dài

Sự phân tán 0= không tốt 5= tốt

Như các dữ liệu thể hiện ở trên, các chế phẩm của sáng chế tốt hơn sản phẩm tham khảo trên thị trường và tốt hơn chế phẩm không có Plasdone K26/32 về độ phân tán và mùi vị.

Ví dụ 4 - các chế phẩm bánh quy điển hình và quá trình sản xuất

Một số chế phẩm bánh quy được điều chế bắt đầu với các sản phẩm dạng hạt tương tự với các sản phẩm được báo cáo trong ví dụ 2 (thay đổi một chút lượng chất tạo hương vị)

Bảng 4a:

	Sản phẩm 1	Sản phẩm 2	Sản phẩm 3
Thành phần	g	g	g
L-Alanin	5,240	5,240	5,240
L-Arginin	6,140	6,140	6,140
Axit L-Aspartic	9,180	9,180	9,180
L-Cystin	2,030	2,030	2,030
L-Glutamin	12,490	12,490	12,490
Glyxin	4,480	4,480	4,480
L-Histidin HCl	3,040	3,040	3,040
L-isoleuxin	5,110	5,110	5,110
L-leuxin	9,180	9,180	9,180
L-lysin HCl	7,390	7,390	7,390
L-Prolin	7,210	7,210	7,210
L-Serin	5,900	5,900	5,900
Taurin	0,188	0,188	0,188
L-Threonin	4,540	4,540	4,540
L-Tryptophan	1,680	1,680	1,680
L-Tyrosin	7,510	7,510	7,510
L-valin	6,360	6,360	6,360
L-carnitin	0,116	0,116	0,116
L-Methionin ¹	2,115	2,115	2,115
<i>Tổng</i>	99,899	99,899	99,899
Plasdone K26/32	1,050	1,050	1,050
Chất tạo hương vị ²	0,986	1,02	0,306

¹ 2,115g L-Methionin dạng hạt tương ứng với 2,050 g Methionin

² Sản phẩm 1 có hương vị caramel; Sản phẩm 2 có hương vị vani; sản phẩm 3 có hương vị chuối

Các sản phẩm được đề cập ở trên đã được thêm sacaroza, silic dioxit và glyxeryl dibehenat thông qua quá trình trộn đơn giản. Các chế phẩm cuối cùng như sau:

Bảng 4b

	Sản phẩm 4 ¹	Sản phẩm 5 ¹	Sản phẩm 6 ¹
Thành phần	g	g	g
L-Alanin	5,240	5,240	5,240
L-Arginin	6,140	6,140	6,140
Axit L-Aspartic	9,180	9,180	9,180
L-Cystin	2,030	2,030	2,030
L-Glutamin	12,490	12,490	12,490
Glyxin	4,480	4,480	4,480
L-Histidin HCl	3,040	3,040	3,040
L-isoleuxin	5,110	5,110	5,110
L-leuxin	9,180	9,180	9,180
L-lysin HCl	7,390	7,390	7,390
L-Prolin	7,210	7,210	7,210
L-Serin	5,900	5,900	5,900
Taurin	0,188	0,188	0,188
L-Threonin	4,540	4,540	4,540
L-Tryptophan	1,680	1,680	1,680
L-Tyrosin	7,510	7,510	7,510
L-valin	6,360	6,360	6,360
L-carnitin	0,116	0,116	0,116
L-Methionin ²	2,115	2,115	2,115
<i>Sum</i>	99,899	99,899	99,899
Plasdone K26/32	1,050	1,050	1,050
Chất tạo hương vị	0,986	1,02	0,306

Sacaroza	50,000	50,000	50,000
Glyxeryl di-behenat	1,500	1,500	1,500

¹ Sản phẩm 4 có hương vị caramel; Sản phẩm 5 có hương vị vani; Sản phẩm 6 có hương vị chuối

² 2,115g L-Methionin dạng hạt tương ứng với 2,050 g Methionin

Các viên nén được điều chế bằng cách sử dụng máy tạo viên nén đục một lỗ với trọng lượng trung bình từ 5,5 đến 6,2 g. Để khắc phục một số vấn đề dính trong đục lỗ, chế phẩm mới bắt đầu từ sản phẩm 1 đã được điều chế:

Bảng 4c

	Sản phẩm 7
Thành phần	g
L-Alanin	5,240
L-Arginin	6,140
Axit L-Aspartic	9,180
L-Cystin	2,030
L-Glutamin	12,490
Glyxin	4,480
L-Histidin HCl	3,040
L-isoleuxin	5,110
L-leuxin	9,180
L-lysin HCl	7,390
L-Prolin	7,210
L-Serin	5,900
Taurin	0,188
L-Threonin	4,540
L-Tryptophan	1,680
L-Tyrosin	7,510
L-valin	6,360
L-carnitin	0,116

L-Methionin ¹	2,115
<i>Tổng</i>	99,899
Polyvinylpyrrolidon	1,050
Chất tạo hương vị caramel	0,986
Comprizuker	50,000
Silic dioxid	2,500
Glyxeryl di-behenat	2,500

¹ 2,115g L-Methionin dạng hạt tương ứng với 2.050 g Methionin

Ví dụ 5 - Thử nghiệm mùi vị của chế phẩm bánh quy

Các sản phẩm 4, 5 và 6 được báo cáo trong ví dụ 4 được thử nghiệm về hương vị và mùi vị trên 6 người lớn khỏe mạnh. Các kết quả được báo cáo là các giá trị trung bình:

Bảng 5

	Sản phẩm có hương vị 4	Sản phẩm có hương vị 5	Sản phẩm có hương vị 6
Hương vị	4,6	3,8	4,8
Mùi vị	4,4	3,8	3,6
Ổn định (mùi vị khó chịu trong miệng)	2,6	3,2	3,2

Chú thích:

-Hương vị-mùi vị-Vista: 0= không tốt 5= tốt

-Ổn định (mùi vị khó chịu trong miệng) 0=Ổn định ngắn 5=ổn định dài

Độ phân tán 0= không tốt 5= tốt

Ví dụ 6 - Điều chế các chế phẩm giải phóng có điều chỉnh

Chế phẩm trộn

Cân và sàng mỗi axit amin riêng biệt, chất pha loãng (nếu được sử dụng) và HPMC và trộn trong 20 phút trong máy trộn thích hợp.

Chế phẩm dạng hạt không có hương vị

Chuyển hỗn hợp vào máy trộn Diosna, và trộn trong 1 phút với tốc độ lưỡi dao được thiết lập là 250 vòng/phút. Làm ướt hỗn hợp bằng dung dịch rượu của EC (15% hàm lượng). Sau 1 phút 30 giây, thêm dung dịch và hạt trong ba phút với tốc độ lưỡi dao là 250 vòng/phút và tốc độ cắt 500 vòng/phút. Xả hạt và cho đi qua sàng với chiều rộng là 0,63 mm. Sấy khô trong lò tĩnh trong khoảng bốn giờ ở nhiệt độ 45°C. Xả và cho đi qua sàng với chiều rộng là 0,8 mm.

Cũng có thể xử lý 4 đến 5 axit amin thành các hạt một lần, và trộn tất cả các hạt axit amin với nhau để tạo ra sản phẩm cuối cùng. Một số ví dụ về các chế phẩm tiềm năng được báo cáo trong ví dụ 1 bảng 1.

Ví dụ 7 - Chế phẩm giải phóng có điều chỉnh

Chế phẩm dưới đây được điều chế để xác định lượng hydroxypropyl methylxenluloza (HPMC) và etyl xenluloza (EC) cần để điều chỉnh sự giải phóng của tryptophan trong thử nghiệm hòa tan.

Bảng 6. Thành phần của sản phẩm

Thành phần	g
L-isoleuxin	14
L-lysin HCl	20
L-Threonin	12
L-Tryptophan	4
Manitol	10
HPMC (Methocel 4KM)	5
Dung dịch EC với 15% trong EtOH	19,5 ¹

¹ tương ứng với 3 g EC

Chế phẩm trộn

Cân và sàng các axit amin riêng biệt, manitol và HPMC và trộn trong 20 phút trong thùng chứa thích hợp bằng máy trộn.

Chế phẩm dạng hạt không có hương vị

Chuyển hỗn hợp vào máy trộn Diosna, và trộn trong 1 phút với tốc độ lưỡi dao là 250 vòng/phút. Làm ướt hỗn hợp bằng dung dịch rượu của EC (etyl xenluloza) (15% hàm lượng). Sau 1 phút 30 giây, thêm dung dịch và hạt trong ba phút với tốc độ lưỡi dao là 250 vòng/phút và tốc độ cắt 500 vòng/phút. Xả hạt và cho đi qua sàng với chiều rộng là 0,63 mm. Sấy khô trong lò tĩnh khoảng bốn giờ ở nhiệt độ 45°C. Xả và cho đi qua sàng với chiều rộng là 0,8 mm.

Chế phẩm được đánh giá theo các điều kiện hòa tan được báo cáo dưới đây để xác định tỷ lệ giải phóng tryptophan khỏi chế phẩm (pH là 1,2 trong 2 giờ, tăng lên pH là 6,8 sau 2 giờ) trong điều kiện giở ở 50 và 100 vòng/phút so với hỗn hợp đơn giản của AA không được phủ. Các kết quả về thử nghiệm hòa tan được báo cáo trong Fig.3. Phân tích được thực hiện bởi HPLC.

Các điều kiện thử nghiệm hòa tan

Thiết bị:	Bộ điều chỉnh
Nhiệt độ:	37°C ± 5°C
Môi trường:	axit hydrochloric 0,1 N
Điều chỉnh pH:	dung dịch 0,2M của trinatri phosphat dodecahydrat. Môi trường thể tích: 450ml HCl 0,1N. Sau 120 phút điều chỉnh môi trường hòa tan tới pH 6,8 ± 0,05 (theo Dược điển Châu Âu 2.9.3 các dạng liều lượng thể rắn giải phóng chậm phương pháp A).
Tốc độ:	50 vòng/phút hoặc 100 vòng/phút
Thời gian lấy mẫu:	5 và 15 phút đối với chế phẩm không được phủ. 5, 15, 30, 60, 120, 125, 135, 150, 180 phút cho chế phẩm được phủ (sau 120 phút pH của môi trường được thay đổi thành pH là 6,8)
Nồng độ bình chứa:	khoảng 90µg/ml (một phần bột của chế phẩm làm chậm vẫn ở dưới đáy trong thử nghiệm hòa tan)

Ví dụ 8 - Chế phẩm giải phóng có điều chỉnh không có manitol

Chế phẩm sau đây đã được điều chế theo các quy trình được nêu trong ví dụ 7 và phải trải qua thử nghiệm hòa tan theo các điều kiện được báo cáo dưới đây. Tỷ lệ giải phóng tryptophan từ chế phẩm được mô tả trên Fig.4. Phân tích được thực hiện bởi HPLC.

Bảng 7. Thành phần của sản phẩm

Thành phần	g
L-isoleuxin	56
L-lysin HCl	80
L-Threonin	48
L-Tryptophan	16
HPMC (Methocel 4KM)	20
Dung dịch EC với 15% trong EtOH	80

Các điều kiện thử nghiệm hòa tan

Thiết bị:	Bộ điều chỉnh
Nhiệt độ:	37°C ± 5°C
Loại trung bình:	axit hydrochloric 0,1 N
Môi trường thể tích:	450ml
Vận tốc:	<50rpm
Thời gian lấy mẫu:	5, 15, 30, 60, 120, 180 phút.
Nồng độ bình chứa:	khoảng 90µg/ml (một phần của bột của chế phẩm làm chậm vẫn là ở dưới đáy trong thử nghiệm hòa tan)

Ví dụ 9 - Chế phẩm giải phóng có điều chỉnh không có manitol hoặc HPMC (Methocel 4KM)

Chế phẩm sau đây đã được điều chế theo các quy trình được nêu trong ví dụ 7 và phải trải qua thử nghiệm hòa tan theo các điều kiện được báo cáo dưới đây. Tỷ lệ giải phóng tryptophan từ chế phẩm được mô tả trên Fig.5. Phân tích được thực hiện bởi HPLC.

Bảng 8. Thành phần của sản phẩm

Thành phần	g
L-isoleuxin	56,0

L-Lysin	80,0
L-Treonin	48,0
L-Tryptophan	16,0
Etylxenluloza	10,0
Tổng số	210g

¹ tương ứng với 67g dung dịch etanol của Etylxenluloza với 15%

Chế phẩm trộn

Cân và sàng các axit amin riêng biệt và trộn trong 20 phút trong thùng chứa thích hợp bằng máy trộn.

Chế phẩm dạng hạt không có hương vị

Chuyển hỗn hợp vào máy trộn Diosna, và trộn trong 1 phút với tốc độ lưỡi dao là 250 vòng/phút. Làm ướt hỗn hợp bằng dung dịch rượu của EC (etyl xenluloza) (15% hàm lượng). Sau 1 phút 30 giây, thêm dung dịch và hạt trong ba phút với tốc độ lưỡi dao là 500 vòng/phút và tốc độ cắt 1500 vòng/phút. Xả hạt và cho đi qua sàng với chiều rộng là 0,8 mm. Sấy khô trong lò tĩnh khoảng 5 giờ 30 phút ở nhiệt độ 45°C. Xả và cho đi qua sàng với chiều rộng là 1,4 mm.

Chế phẩm được đánh giá theo các điều kiện hòa tan được báo cáo dưới đây để xác định tỷ lệ giải phóng tryptophan khỏi chế phẩm (pH là 1,2) trong điều kiện giỏ ở 50 vòng/phút. Các kết quả về thử nghiệm hòa tan được báo cáo trong Fig.5.

Các điều kiện thử nghiệm hòa tan

Thiết bị:	Giỏ
Nhiệt độ:	37°C ± 5°C
Loại trung bình:	axit hydrochloric 0,1 N
Môi trường thể tích:	450ml
Tốc độ:	<50rpm
Thời gian lấy mẫu:	5, 15, 30, 60, 120, 180, 240, 300 và 360 phút.
Nồng độ bình chứa:	khoảng 90µg/ml (một phần của bột của chế phẩm làm chậm vẫn ở dưới đáy trong thử nghiệm hòa tan)

Ví dụ 10 - Chế phẩm giải phóng có điều chỉnh trên 19 axit amin được phủ bằng etylxenluloza và glyxeryl dibehenat.

Chế phẩm sau đây được điều chế theo các quy trình được mô tả dưới đây.

Bảng 9. Thành phần của sản phẩm

Thành phần	Hỗn hợp cuối cùng (g)	Hỗn hợp cuối cùng (%)
L-isoleuxin	3,20	4,18
L-lysin HCl	4,63	6,05 ¹
L-Treonin	3,31	4,33
L-Tryptophan	1,05	1,37
L-leuxin	5,75	7,52
L-valin	4,00	5,23
L-methionin	1,28	1,67
L-Cystin	1,27	1,66
L-Glutamin	7,82	10,22
L-Histidin HCl	2,35	3,07 ²
L-Alanin	3,76	4,91
L-Arginin	3,84	5,02
L-Serin	3,69	4,82
Glixin	2,81	3,67
Prolin	4,52	5,91
Axit L-Aspartic	5,76	7,53
Taurin	0,16	0,21
L-Tyrosin	4,70	6,14
L-carnitin	0,10	0,13
Glyxeryl Dibehenat	9,12	11,92
Natri alginat	0,02	0,03
Etylxenluloza	3,37	4,40
Tổng số	76,51	100,00 ³

¹ tương ứng với 4,84 g bazơ L-Lysin

² tương ứng với 2,49 g bazơ L-Lysin

³ tương ứng với 98,21 g nếu L-Lysin và L-Histidin được xem như bazơ

Thiết bị sản xuất được sử dụng để điều chế sản phẩm

Thiết bị được sử dụng cho sản xuất:

- Cân các loại khác nhau
- ProCepT Mipro cài đặt 900ml
- Sàng
- Lò tĩnh
- ProCepT Fluid Bed phủ từ dưới lên (vòi phun nóng chảy) (hoặc bất kỳ thiết bị khác thích hợp để phủ nóng chảy hạt)

Hỗn hợp các axit amin

Trộn tất cả các axit amin trong thiết bị thích hợp

Điều chế hạt

Chuyển hỗn hợp axit amin vào ProCepT Mipro, bổ sung dung dịch tạo hạt bao gồm 2% dung dịch nước natri alginat và hạt. Sau quá trình tạo hạt sàng hạt; sử dụng phần có $0,5 \text{ mm} < \text{PSD} < 1 \text{ mm}$ cho bước tiếp theo.

Phủ bằng etylxenluloza (lớp phủ polyme)

Chuyển phần được sàng của hạt vào trong thiết bị tầng sôi và phun lớp phủ lên nó bằng dung dịch metanol với 15% (trọng lượng/trọng lượng) etylxenluloza. Tổng lượng polyme được thêm vào tương đương khoảng 5,00 % trọng lượng của hạt.

Phủ bằng glyxeryl dibehenat (lớp phủ nóng chảy)

Chuyển hạt được phủ bằng etylxenluloza vào trong thiết bị tầng sôi và phun lớp phủ nó bằng glyxeryl dibebenat được nóng chảy. Tổng lượng polyme được thêm vào tương đương khoảng 15,00% trọng lượng của hạt.

Thử nghiệm hòa tan trên sản phẩm

Môi trường hòa tan:	Môi trường pH là $1,2 \pm 0,1$ (axit hydrochloric 0,1N)
Thiết bị:	Thiết bị cánh trộn (thiết bị 2, USP<711> được biến đổi); 50 vòng/phút
Thời gian:	30 – 60 – 120 – 180 phút
Nhiệt độ:	$37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$
Môi trường thể tích:	500 mL

Mẫu: 2,0 g hỗn hợp axit amin

Thử nghiệm trọng lượng hòa tan: 30 – 60 – 120 – 180 phút

Các kết quả của thử nghiệm trọng lượng hòa tan cho thấy etyl xenluloza và glyxeryl dibehenat không hòa tan trong dung dịch HCl. Ở thời gian 30-60-120-180 phút, môi trường hòa tan được lọc qua bộ lọc giấy trong môi trường chân không. Bột đã lọc và bộ lọc đã được sấy khô trong khoảng ± 4 giờ trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 50°C cho đến khi đạt được trọng lượng không đổi và các mẫu được cân. Đối với sự khác biệt lượng giải phóng của các axit amin được tính và báo cáo trên Fig.6.

Ví dụ 11 – Sản xuất và thử nghiệm hòa tan chế phẩm axit amin và các chế phẩm giải phóng có điều chỉnh.

Bảng 10a thể hiện thành phần định tính và định lượng của chế phẩm axit amin đại diện hỗn hợp AA (bkT037/71).

Bảng 10a

Axit amin	% (với HCl)	Axit amin	% (là bazơ)
L-Alanin	5,87	L-Alanin	5,87
L-Arginin	6,01	L-Arginin	6,01
L-Cystin	1,99	L-Cystin	1,99
L-Glutamin	12,22	L-Glutamin	12,22
Glixin	4,38	Glixin	4,38
L-Histidin HCl	3,67	L-Histidin	2,98
Axit L-Aspartic	9,00	Axit L-Aspartic	9,00
L-Prolin	7,06	L-Prolin	7,06
L-Serin	5,77	L-Serin	5,77
Taurin	0,24	Taurin	0,24
L-Tyrosin	7,35	L-Tyrosin	7,35
L-carnitin	0,16	L-carnitin	0,16
L-isoleuxin	5,00	L-isoleuxin	5,00
L-lysin HCl	7,23	L-Lysin	5,78

L-Treonin	5,17	L-Treonin	5,17
L-Tryptophan	1,64	L-Tryptophan	1,64
L-leuxin	8,98	L-leuxin	8,98
L-valin	6,25	L-valin	6,25
L-methionin	2,00	L-methionin	2,00
Tổng số	100	Tổng số	97,86

Phương pháp sản xuất (thông thường)

Thiết bị sản xuất được sử dụng để điều chế sản phẩm

- Cân các loại khác nhau
- Sàng
- Lò tĩnh
- Máy trộn

Sàng và trộn tất cả các axit amin trong thiết bị thích hợp

Amino axit được cho đi qua sàng không gỉ 350µm bằng máy và trộn khoảng 30 phút trong máy trộn.

Thử nghiệm hòa tan trên sản phẩm

Môi trường hòa tan: Môi trường pH là $1,2 \pm 0,1$ (axit hydrochloric 0,1N)

Thiết bị: Thiết bị cánh trộn (thiết bị 2, USP<711> được biến đổi); 50 vòng/phút

Thời gian: 30-60 phút

Nhiệt độ: $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$

Môi trường thể tích: 500 mL

Mẫu: 2,0 g hỗn hợp axit amin

Thử nghiệm trọng lượng hòa tan: 30 – 60 – 120 -180 phút

Mỗi điểm thời gian có bình hòa tan của riêng nó. Ở thời gian 30-60-120-180 phút, môi trường hòa tan được lọc qua bộ lọc giấy trong môi trường chân không. Bột đã lọc và bộ lọc đã được sấy khô trong khoảng ± 4 giờ trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 50°C cho đến khi đạt được trọng lượng không đổi và các mẫu được cân. Đối với sự khác biệt lượng giải phóng của các axit amin được tính.

Các kết quả

Các kết quả về thử nghiệm trọng lượng hòa tan được báo cáo trong bảng 10b và Fig.7.

Bảng 10b

Thời gian (phút)	% giải phóng AA
0	0
30	99,96
60	100,00
120	99,95
180	99,99

Các điều kiện phân tích:

- HPLC: Agilent series 1200
- Bộ dò: Fluorimeter Agilent series 1200
- Cột sắc ký: YMC-Triart C18 12nm S (250 x 4,6 mm – 5 µm)

Amino axit được phân tích sau khi tách (với nhiều cách khác nhau) và tạo dẫn xuất bằng FMOC (9-Fluorenyl methyl cloroformat). Lưu ý: Carnitina được phân tích bằng LC/MS. Các kết quả về thử nghiệm hòa tan đối với hỗn hợp AA (bkT0337/71) được báo cáo trong bảng 10c và Fig.8.

Bảng 10c

	Thời gian (phút)		
	0	30	60
Axit amin	0	30	60
Alanin	0	111,8	109,0
Arginin	0	110,1	107,0
Glutamin	0	85,9	84,3
Glyxin	0	112,6	109,4
Hystidin	0	102,7	96,3

Axit Aspartic	0	103,7	106,6
Prolin	0	109,9	108,1
Serin	0	108,1	105,2
Taurin	0	120,0	125,8
Tirosin	0	103,9	101,2
Carnitin	0	122,5	121,3
Isoleuxin	0	103,6	100,6
Lysin	0	103,8	101,6
Treonin	0	97,7	96,3
Tryptophan	0	100,0	100,6
Leuxin	0	110,1	106,6
Valin	0	105,4	103,4
Methionin	0	107,0	104,5

Bảng 10d báo cáo các chế phẩm định lượng và định tính của bốn mẻ khác nhau của các hạt axit amin được phủ etylxenluloza.

Bảng 10d

Thành phần	APR Mẻ 1 (bkT037/72-1)	APR Mẻ 2 (bkT037/72-2)	APR Mẻ 3 (bkT037/72-3)	APR Mẻ 4 (bkT037/72-4)
PSD	0,5 mm < phần < 1 mm	0,5 mm < phần < 1 mm	1,0 mm < phần < 1,6 mm	1,0 mm < phần < 1,6 mm
Alanin	5,57	5,43	5,57	5,43
Arginin	5,70	5,55	5,70	5,55
Cystin	1,89	1,84	1,89	1,84
Glutamin	11,60	11,30	11,60	11,30
Glixin	4,16	4,05	4,16	4,05
Histidin HCl	3,48	3,39	3,48	3,39
Axit Aspartic	8,55	8,32	8,55	8,32

Prolin	6,70	6,52	6,70	6,52
Serin	5,48	5,34	5,48	5,34
Taurin	0,23	0,23	0,23	0,23
Tyrosin	6,98	6,79	6,98	6,79
Carnitin	0,15	0,14	0,15	0,14
Isoleuxin	4,75	4,62	4,75	4,62
Lysin HCl	6,86	6,68	6,86	6,68
Threonin	4,90	4,78	4,90	4,78
Tryptophan	1,56	1,52	1,56	1,52
Leuxin	8,53	8,30	8,53	8,30
Valin	5,94	5,78	5,94	5,78
Methionin	1,90	1,85	1,90	1,85
Natri alginat	0,07	0,07	0,07	0,07
Etylxenlulo za	5,00	7,50	5,00	7,50
Tổng số	100,00	100,00	100,00	100,00

Phương pháp sản xuất (thông thường)

Thiết bị sản xuất được sử dụng để điều chế sản phẩm

- Cân các loại khác nhau
- ProCepT Mipro cài đặt 900ml
- Sàng
- Lò tĩnh
- ProCepT Fluid bed phủ từ dưới lên (vòi phun nóng chảy) (hoặc bất kỳ thiết bị khác thích hợp để phủ nóng chảy hạt)

Hỗn hợp các axit amin

Trộn tất cả các axit amin trong thiết bị thích hợp.

Điều chế hạt

Chuyển hỗn hợp axit amin vào ProCepT Mipro, bổ sung dung dịch tạo hạt bao gồm 2% nước dung dịch natri alginat và hạt. Sau quá trình tạo hạt sàng hạt; sử dụng phân có $0,5 \text{ mm} < \text{PSD} < 1 \text{ mm}$ và $0,5 \text{ mm} < \text{PSD} < 1,5 \text{ mm}$ cho bước tiếp theo.

Phủ bằng etylxenluloza (lớp phủ polyme)

Chuyển phần được sàng của hạt vào trong thiết bị tăng sôi và phun lớp phủ lên nó bằng dung dịch etanol với 15% (trọng lượng/trọng lượng) etylxenluloza. Tổng lượng polyme được thêm vào tương đương khoảng 5,00% và 7,50 % trọng lượng của hạt.

Thử nghiệm hòa tan trên sản phẩm

Các điều kiện hòa tan:

Môi trường hòa tan:	Môi trường pH là $1,2 \pm 0,1$ (axit hydrochloric 0,1N)
Thiết bị:	Thiết bị cánh trộn (thiết bị 2, USP<711> được biến đổi); 50 vòng/phút
Thời gian:	30 – 60 – 120 – 180 – 240 phút
Nhiệt độ:	$37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$
Môi trường thể tích:	500 mL
Mẫu:	2,0 g hỗn hợp axit amin

Thử nghiệm trọng lượng hòa tan: Thời gian lấy mẫu: 30 – 60 – 120 – 180 phút

Mỗi điểm thời gian có bình hòa tan của riêng nó.

Ở thời gian 30-60-120-180 phút, môi trường hòa tan được lọc qua bộ lọc giấy trong môi trường chân không. Bột đã lọc và bộ lọc đã được sấy khô trong khoảng ± 4 giờ trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 50°C cho đến khi đạt được trọng lượng không đổi và các mẫu được cân. Đối với sự khác biệt, lượng giải phóng của các axit amin được tính.

Các kết quả

Các kết quả về thử nghiệm trọng lượng hòa tan được báo cáo trong bảng 10e và Fig.9.

Bảng 10e

Mẻ	Thời gian (phút)	% giải phóng AA

APR Mẻ 1 (bkT037/72-1)	0	0
	30	59
	60	73
	120	86
	180	90
APR Mẻ 2 (bkT037/72-2)	0	0
	30	59
	60	70
	120	82
	180	90
APR Mẻ 3 (bkT037/72-3)	0	0
	30	57
	60	70
	120	82
	180	88
APR Mẻ 4 (bkT037/72-4)	0	0
	30	44
	60	59
	120	62
	180	81

Các phân tích của việc giải phóng các axit amin đơn đã được thực hiện chỉ trên nguyên mẫu APR Mẻ 2 và APR Mẻ 4

Các điều kiện phân tích:

- HPLC: Agilent series 1200
- Bộ dò: Fluorimeter Agilent series 1200
- Cột sắc ký: YMC-Triart C18 12nm S (250 x 4,6 mm – 5 µm)

Amino axit được phân tích sau khi tách (với nhiều cách khác nhau) và tạo dẫn xuất bằng FMOC (9-Florenlyl metyl cloroformat). Lưu ý: Carnitina được phân tích bằng LC/MS.

Các kết quả (các axit amin đơn)

Các kết quả về thử nghiệm hòa tan đối với APR Mẻ 2 (bkT037/72-2) được báo cáo trong bảng 10f và Fig.10.

Bảng 10f

	Thời gian (phút)					
Axit amin	0	30	60	120	180	240
Alanin	0	80,1	94,1	100,0	102,0	102,9
Arginin	0	113,7	111,9	109,7	108,8	109,2
Glutamin	0	53,2	70,7	83,7	82,8	82,5
Glyxin	0	85,9	94,3	95,6	96,3	96,3
Hystidin	0	84,0	102,2	104,0	108,4	105,5
Axit Aspartic	0	48,1	57,9	71,8	84,0	91,2
Prolin	0	104,1	105,8	102,3	101,8	101,5
Serin	0	91,2	97,6	98,7	98,3	98,7
Taurin	0	85,7	89,6	90,0	82,2	83,5
Tirosin	0	4,5	6,8	12,4	23,0	32,1
Carnitin	0	128,6	112,9	108,6	121,4	112,1
Isoleuxin	0	28,8	48,9	72,9	85,9	91,8
Lysin	0	98,1	103,4	102,8	102,2	101,7
Treonin	0	77,4	93,5	102,7	102,7	104,6
Tryptophan	0	82,2	90,8	92,8	94,1	92,8
Leuxin	0	33,0	53,1	76,9	89,8	95,8
Valin	0	65,9	83,6	94,1	98,6	100,2
Methionin	0	69,7	77,8	87,6	94,1	97,8

Các kết quả về thử nghiệm hòa tan đối với APR Mẻ 4 (bkT037/72-4) được báo cáo trong bảng 10g và Fig.11.

Bảng 10g

	Thời gian (phút)
--	------------------

<i>Axit amin</i>	0	30	60	120	180	240
Alanin	0	63,2	79,2	92,3	98,5	97,1
Arginin	0	89,9	98,7	103,4	106,5	107,7
Glutamin	0	35,6	48,8	67,1	76,5	79,5
Glyxin	0	73,6	86,9	94,6	98,8	97,8
Hystidin	0	74,2	81,8	103,6	106,5	94,9
Axit Aspartic	0	42,3	54,7	68,9	80,2	86,1
Prolin	0	92,5	100,6	105,4	108,0	106,7
Serin	0	78,1	91,4	95,9	100,4	99,1
Taurin	0	60,0	68,7	74,3	83,9	82,2
Tirosin	0	3,2	6,5	5,8	9,4	11,1
Carnitin	0	114,3	121,4	107,1	108,6	125,0
Isoleuxin	0	15,6	28,8	47,0	63,4	73,2
Lysin	0	88,8	97,8	101,5	104,3	103,6
Treonin	0	60,0	78,0	96,2	104,2	105,2
Triptophan	0	65,7	77,6	86,2	91,4	91,4
Leuxin	0	18,4	31,6	49,4	66,0	74,9
Valin	0	42,9	60,0	77,9	90,1	94,1
Methionin	0	43,2	61,6	67,6	88,1	85,4

Ví dụ 12 – Sản xuất và thử nghiệm hòa tan của các chế phẩm giải phóng có điều chỉnh bằng cách sử dụng Etylxenluloza và Glyxeryl Dibehenat làm chất bao phủ

Bảng 11a báo cáo thành phần định tính và định lượng của 4 chế phẩm axit amin riêng biệt được phủ với etylxenluloza và glyxeryl dibehenat làm các chất điều chỉnh tỷ lệ giải phóng.

Bảng 11a

Thành phần	APR Mẻ 5 (bkT037/73-5)	APR Mẻ 6 (bkT037/73-6)	APR Mẻ 7 (bkT037/73-7)	APR Mẻ 8 (bkT037/73-8)
------------	---------------------------	---------------------------	---------------------------	---------------------------

PSD	0,5 mm < phần < 1 mm	0,5 mm < phần < 1 mm	1,0 mm < phần < 1,6 mm	1,0 mm < phần < 1,6 mm
Alanin	5,00	4,87	5,00	4,87
Arginin	5,12	4,98	5,12	4,98
Cystin	1,69	1,65	1,69	1,65
Glutamin	10,41	10,13	10,41	10,13
Glixin	3,73	3,63	3,73	3,63
Histidin HCl	3,12	3,04	3,12	3,04
Axit Aspartic	7,67	7,46	7,67	7,46
Prolin	6,01	5,85	6,01	5,85
Serin	4,92	4,79	4,92	4,79
Taurin	0,21	0,20	0,21	0,20
Tyrosin	6,26	6,09	6,26	6,09
Carnitin	0,13	0,13	0,13	0,13
Isoleuxin	4,26	4,15	4,26	4,15
Lysin HCl	6,16	6,00	6,16	6,00
Threonin	4,40	4,28	4,40	4,28
Tryptophan	1,40	1,36	1,40	1,36
Leuxin	7,65	7,45	7,65	7,45
Valin	5,32	5,18	5,32	5,18
Methionin	1,70	1,65	1,70	1,65
Natri alginat	0,06	0,06	0,06	0,06
Etylxenluloza	4,49	6,71	4,49	6,71
Glyxeryl Dibehenat	10,0	10,00	10,00	10,00
Tổng số	100,00	100,00	100,00	100,00

Phương pháp sản xuất (thông thường)

Thiết bị sản xuất được sử dụng để điều chế sản phẩm

- Cân các loại khác nhau
- ProCepT Mipro cài đặt 900ml
- Sàng
- Lò tĩnh
- ProCepT Fluid bed phủ từ dưới lên (vòi phun nóng chảy) (hoặc bất kỳ thiết bị khác thích hợp để phủ nóng chảy hạt)

Hỗn hợp các axit amin

Trộn tất cả các axit amin trong thiết bị thích hợp

Điều chế hạt

Chuyển hỗn hợp axit amin vào ProCepT Mipro, bổ sung dung dịch tạo hạt bao gồm 2% nước dung dịch natri alginat và hạt. Sau quá trình tạo hạt sàng hạt; sử dụng phân có $0,5 \text{ mm} < \text{PSD} < 1 \text{ mm}$ hoặc $0,5 \text{ mm} < \text{PSD} < 1,6 \text{ mm}$ cho bước tiếp theo.

Phủ bằng etylxenluloza (lớp phủ polyme)

Chuyển phần được sàng của hạt vào trong thiết bị tăng sôi và phun lớp phủ lên nó bằng dung dịch metanol với 15% trọng lượng etylxenluloza. Tổng lượng polyme được thêm vào tương đương khoảng 5,00% và 7,50 % trọng lượng của hạt.

Phủ bằng glyxeryl dibehenat (Lớp phủ nóng chảy)

Chuyển hạt được phủ bằng etylxenluloza vào trong thiết bị tăng sôi và phun lớp phủ nó bằng glyxeryl dibebenat được nóng chảy. Tổng lượng polyme được thêm vào tương đương khoảng 10,00% trọng lượng của hạt.

Các điều kiện phân tích:

Thử nghiệm hòa tan trên sản phẩm

Môi trường hòa tan:	Môi trường pH là $1,2 \pm 0,1$ (axit hydrochloric 0,1N)
Thiết bị:	Thiết bị cánh trộn (thiết bị 2, USP<711> được biến đổi); 50 vòng/phút
Thời gian:	30 – 60 – 120 – 180 – 240 phút
Nhiệt độ:	$37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$
Môi trường thể tích:	500 mL
Mẫu:	2,0 g hỗn hợp axit amin

Thử nghiệm trọng lượng hòa tan: Thời gian lấy mẫu: 30 – 60 – 120 -180 phút

Ở thời gian 30-60-120-180 phút, môi trường hòa tan được lọc qua bộ lọc giấy trong môi trường chân không. Bột đã lọc và bộ lọc đã được sấy khô trong khoảng ± 4 giờ trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 50°C cho đến khi đạt được trọng lượng không đổi và các mẫu được cân. Đối với sự khác biệt lượng giải phóng của các axit amin được tính.

Các kết quả

Các kết quả về thử nghiệm trọng lượng hòa tan được báo cáo trong bảng 11b và Fig.12.

Bảng 11b

Mẻ	Thời gian (phút)	% giải phóng AA
APR Mẻ 5 (bkT037/73-5)	0	0
	30	40
	60	53
	120	67
	180	77
APR Mẻ 6 (bkT037/73-6)	0	0
	30	38
	60	50
	120	62
	180	69
APR Mẻ 7 (bkT037/73-7)	0	0
	30	26
	60	37
	120	55
	180	63

APR Mẻ 8 (bkT037/73-8)	0	0
	30	21
	60	29
	120	47
	180	56

Các phân tích đã được thực hiện trên nguyên mẫu APR Mẻ 5 và APR Mẻ 7

Các điều kiện phân tích:

- HPLC: Agilent series 1200
- Bộ dò: Fluorimeter Agilent series 1200
- Cột sắc ký: YMC-Triart C18 12nm S (250 x 4,6 mm – 5 μ m)

Amino axit được phân tích sau khi tạo dẫn xuất với FMOC (9-Fluorenyl methyl cloroformat).

Lưu ý: Carnitina được phân tích bằng LC/MS.

Các kết quả (các axit amin đơn)

Các kết quả về thử nghiệm hòa tan axit amin đơn đối với APR Mẻ 5 (bkT037/73-5) được báo cáo trong bảng 11c và Fig.13.

Bảng 11c

	Thời gian (phút)					
	0	30	60	120	180	240
Axit amin						
Alanin	0	54,4	82,0	102,2	102,0	102,2
Arginin	0	84,6	97,1	106,1	104,9	104,1
Glutamin	0	38,5	52,6	84,9	92,9	93,9
Glyxin	0	64,9	84,7	96,8	95,7	102,4
Hystidin	0	39,3	79,1	79,5	81,1	83,1
Axit Aspartic	0	34,8	48,2	65,1	76,0	83,4
Prolin	0	87,7	97,2	101,8	99,2	98,7
Serin	0	70,1	86,6	96,1	95,5	95,1

Taurin	0	81,4	119,5	112,4	126,2	119,0
Tirosin	0	2,4	6,9	12,0	21,2	26,4
Carnitin	0	88,5	100,0	109,2	111,5	110,8
Isoleuxin	0	11,2	26,8	58,7	75,8	82,6
Lysin	0	85,2	93,9	100,2	98,2	98,4
Treonin	0	47,5	74,1	95,5	97,3	100,2
Tryptophan	0	68,8	77,9	87,9	96,4	90,7
Leuxin	0	13,9	30,5	60,8	79,1	85,6
Valin	0	35,0	58,8	86,3	91,7	94,5
Methionin	0	47,4	73,5	87,6	91,2	99,4

Các kết quả về thử nghiệm hòa tan axit amin đơn đối với APR Mẻ 7 (bkT037/72-7) được báo cáo trong bảng 11d và Fig.14.

Bảng 11d

Axit amin	Thời gian (phút)					
	0	30	60	120	180	240
Alanin	0	39,0	60,8	86,8	95,0	96,0
Arginin	0	60,2	74,8	92,6	106,1	98,8
Glutamin	0	27,0	37,4	69,5	81,9	84,1
Glyxin	0	47,5	66,0	88,2	96,5	94,6
Hystidin	0	44,5	58,3	79,1	79,1	75,6
Axit Aspartic	0	27,4	37,2	57,0	70,3	75,9
Prolin	0	67,1	79,0	95,8	91,2	98,7
Serin	0	51,4	67,7	87,2	94,3	93,3
Taurin	0	62,4	81,0	114,3	109,5	110,5
Tirosin	0	2,4	4,9	8,9	19,3	20,9
Carnitin	0	68,0	82,3	96,9	98,5	96,9
Isoleuxin	0	5,8	15,0	39,7	61,3	69,7

Lysin	0	62,6	76,6	93,1	94,9	96,3
Treonin	0	31,6	54,3	84,1	94,8	98,2
Triptophan	0	45,7	63,2	82,1	86,4	90,7
Leuxin	0	7,1	17,5	41,7	62,5	71,2
Valin	0	19,0	36,5	66,9	83,3	86,1
Methionin	0	31,9	48,0	77,6	75,9	88,2

Bảng 11e và Fig.15 báo cáo tổng các axit amin được giải phóng (thử nghiệm trọng lượng hòa tan) ở các điểm thời gian khác nhau của mỗi trong số 4 chế phẩm thử nghiệm được so sánh với chế phẩm axit amin giải phóng tức thời.

Bảng 11e

Mẻ	Thời gian (phút)	% giải phóng AA
APR Mẻ 2 (bkT037/72-2)	0	0
	30	59
	60	70
	120	82
	180	90
APR Mẻ 4 (bkT037/72-4)	0	0
	30	44
	60	59
	120	62
	180	81
APR Mẻ 5 (bkT037/73-5)	0	0
	30	40
	60	53
	120	67
	180	77

APR Mẻ 7 (bkT037/73-7)	0	0
	30	26
	60	37
	120	55
	180	63
Hỗn hợp AA (bkT037/71)	0	0
	30	100
	60	100
	120	100
	180	100

Các bảng 11f đến bảng 11j báo cáo lượng các axit amin từ bốn chế phẩm thử nghiệm khác nhau tại các điểm thời gian khác nhau.

Bảng 11f

30 phút					
Axit amin	AA tự do (bkT037/71)	APR Mẻ 2 (bkT037/72-2)	APR Mẻ 4 (bkT037/72-4)	APR Mẻ 5 (bkT037/73-5)	APR Mẻ 7 (bkT037/73-7)
Alanin	111,8	80,1	63,2	54,4	39,0
Arginin	110,1	113,7	89,9	84,6	60,2
Glutamin	85,9	53,2	35,6	38,5	27,0
Glyxin	112,6	85,9	73,6	64,9	47,5
Hystidin	102,7	84,0	74,2	39,3	44,5
Axit Aspartic	103,7	48,1	42,3	34,8	27,4
Prolin	109,9	104,1	92,5	87,7	67,1

Serin	108,1	91,2	78,1	70,1	51,4
Taurin	120,0	85,7	60,0	81,4	62,4
Tirosin	103,9	4,5	3,2	2,4	2,4
Carnitin	122,5	128,6	114,3	88,5	68,0
Isoleuxin	103,6	28,8	15,6	11,2	5,8
Lysin	103,8	98,1	88,8	85,2	62,6
Treonin	97,7	77,4	60,0	47,5	31,6
Tryptophan	100,0	82,2	65,7	68,8	45,7
Leuxin	110,1	33,0	18,4	13,9	7,1
Valin	105,4	65,9	42,9	35,0	19,0
Methionin	107,0	69,7	43,2	47,4	31,9

Bảng 11g

60 phút					
Axit amin	AA tự do (bkT037/71)	APR Mẻ 2 (bkT037/72- 2)	APR Mẻ 4 (bkT037/72- 4)	APR Mẻ 5 (bkT037/73- 5)	APR Mẻ 7 (bkT037/73-7)
Alanin	109,0	94,1	79,2	82,0	60,8
Arginin	107,0	111,9	98,7	97,1	74,8
Glutamin	84,3	70,7	48,8	52,6	37,4
Glyxin	109,4	94,3	86,9	84,7	66,0
Hystidin	96,3	102,2	81,8	79,1	58,3
Axit Aspartic	106,6	57,9	54,7	48,2	37,2
Prolin	108,1	105,8	100,6	97,2	79,0
Serin	105,2	97,6	91,4	86,6	67,7
Taurin	125,8	89,6	68,7	119,5	81,0
Tirosin	101,2	6,8	6,5	6,9	4,9
Carnitin	121,3	112,9	121,4	100,0	82,3
Isoleuxin	100,6	48,9	28,8	26,8	15,0

Lysin	101,6	103,4	97,8	93,9	76,6
Treonin	96,3	93,5	78,0	74,1	54,3
Tryptophan	100,6	90,8	77,6	77,9	63,2
Leuxin	106,6	53,1	31,6	30,5	17,5
Valin	103,4	83,6	60,0	58,8	36,5
Methionin	104,5	77,8	61,6	73,5	48,0

Bảng 11h

	120 phút			
Axit amin	APR Mẻ 2 (bkT037/72-2)	APR Mẻ 4 (bkT037/72-4)	APR Mẻ 5 (bkT037/73-5)	APR Mẻ 7 (bkT037/73-7)
Alanin	100,0	92,3	102,2	86,8
Arginin	109,7	103,4	106,1	92,6
Glutamin	83,7	67,1	84,9	69,5
Glyxin	95,6	94,6	96,8	88,2
Hystidin	104,0	103,6	79,5	79,1
Axit Aspartic	71,8	68,9	65,1	57,0
Prolin	102,3	105,4	101,8	95,8
Serin	98,7	95,9	96,1	87,2
Taurin	90,0	74,3	112,4	114,3
Tirosin	12,4	5,8	12,0	8,9
Carnitin	108,6	107,1	109,2	96,9
Isoleuxin	72,9	47,0	58,7	39,7
Lysin	102,8	101,5	100,2	93,1
Treonin	102,7	96,2	95,5	84,1
Tryptophan	92,8	86,2	87,9	82,1
Leuxin	76,9	49,4	60,8	41,7
Valin	94,1	77,9	86,3	66,9
Methionin	87,6	67,6	87,6	77,6

Bảng 11i

	180 phút			
	APR Mẻ 2 (bkT037/72-2)	APR Mẻ 4 (bkT037/72-4)	APR Mẻ 5 (bkT037/73-5)	APR Mẻ 7 (bkT037/73-7)
Alanin	102,0	98,5	102,0	95,0
Arginin	108,8	106,5	104,9	106,1
Glutamin	82,8	76,5	92,9	81,9
Glyxin	96,3	98,8	95,7	96,5
Hystidin	108,4	106,5	81,1	79,1
Axit Aspartic	84,0	80,2	76,0	70,3
Prolin	101,8	108,0	99,2	91,2
Serin	98,3	100,4	95,5	94,3
Taurin	82,2	83,9	126,2	109,5
Tirosin	23,0	9,4	21,2	19,3
Carnitin	121,4	108,6	111,5	98,5
Isoleuxin	85,9	63,4	75,8	61,3
Lysin	102,2	104,3	98,2	94,9
Treonin	102,7	104,2	97,3	94,8
Triptophan	94,1	91,4	96,4	86,4
Leuxin	89,8	66,0	79,1	62,5
Valin	98,6	90,1	91,7	83,3
Methionin	94,1	88,1	91,2	75,9

Bảng 11j

	240 phút			
	APR Mẻ 2 (bkT037/72-2)	APR Mẻ 4 (bkT037/72-4)	APR Mẻ 5 (bkT037/73-5)	APR Mẻ 7 (bkT037/73-7)
Alanin	102,9	97,1	102,2	96,0
Arginin	109,2	107,7	104,1	98,8
Glutamin	82,5	79,5	93,9	84,1

Glyxin	96,3	97,8	102,4	94,6
Hystidin	105,5	94,9	83,1	75,6
Axit Aspartic	91,2	86,1	83,4	75,9
Prolin	101,5	106,7	98,7	98,7
Serin	98,7	99,1	95,1	93,3
Taurin	83,5	82,2	119,0	110,5
Tirosin	32,1	11,1	26,4	20,9
Carnitin	112,1	125,0	110,8	96,9
Isoleuxin	91,8	73,2	82,6	69,7
Lysin	101,7	103,6	98,4	96,3
Treonin	104,6	105,2	100,2	98,2
Tryptophan	92,8	91,4	90,7	90,7
Leuxin	95,8	74,9	85,6	71,2
Valin	100,2	94,1	94,5	86,1
Methionin	97,8	85,4	99,4	88,2

Ví dụ 13 - Chế phẩm axit amin cuối cùng

Thành phần định lượng đối với phenylketone niệu của hỗn hợp axit amin đã được tối ưu hóa theo khuyến cáo của các nhà dinh dưỡng; tỷ lệ phần trăm của axit amin đơn được báo cáo trong bảng 12a.

Bảng 12a

Axit amin	% (với HCl)	Axit amin	% (là bazơ)
L-Alanin	2,9	L-Alanin	2,9
L-Arginin	3,9	L-Arginin	3,9
L-Cystin	2,0	L-Cystin	2,0
L-Glutamin	19,5	L-Glutamin	19,5
Glixin	4,9	Glixin	4,9
L-Histidin HCl	3,4	L-Histidin	2,76
Axit L-Aspartic	5,9	Axit L-Aspartic	5,9

L-Prolin	5,9	L-Prolin	5,9
L-Serin	3,3	L-Serin	3,3
Taurin	0,3	Taurin	0,3
L-Tyrosin	9,8	L-Tyrosin	9,8
L-carnitin	0,1	L-carnitin	0,1
L-isoleuxin	5,4	L-isoleuxin	5,4
L-lysin HCl	8,5	L-Lysin	6,80
L-Treonin	4,9	L-Treonin	4,9
L-Tryptophan	2,0	L-Tryptophan	2,0
L-leuxin	11,2	L-leuxin	11,2
L-valin	4,9	L-valin	4,9
L-methionin	1,4	L-methionin	1,4
Tổng số	100	Tổng số	98

Ví dụ 14 - Nghiên cứu khả dụng sinh học in vivo ở Lợn

Nghiên cứu về khả dụng sinh học in vivo đã được thực hiện ở lợn để mô phỏng được động học và chuyển hóa của các chế phẩm của sáng chế, so sánh với hỗn hợp các axit amin tự do, có tỷ lệ và tổng lượng axit amin tương tự, và chế phẩm có bán trên thị trường của các protein sữa (casein). Các chế phẩm sau đây được thử nghiệm:

- APR-04 (bkT037/72-4)
- APR-07 (bkT037/73-7)
- Axit amin tự do (bkT037/71)
- Casein

Mô hình nghiên cứu in vivo:

- Các đối tượng: 8 con lợn
- Mô hình: 4 chế phẩm trong liên kết ngang

- Phương pháp và đường dùng: miệng, bằng cách uống. Liều lượng sản phẩm được dùng cho mỗi con vật được trộn với một lượng nhỏ nước (300 ml) để đảm bảo chấp nhận nhanh (không quá 5 phút). Tổng lượng sản phẩm được dùng bằng cách sử dụng ống tiêm. Các động vật được cho nhịn đói trong vòng $13,5 \pm 0,5$ giờ trước khi điều trị và tiếp cận với nước đã được tạo huyền phù một giờ trước và sau một giờ sau khi điều trị.
- Liều lượng, tần suất và thời gian dùng thuốc: Lượng sản phẩm được dùng dựa trên trọng lượng cơ thể và bằng 0,8g axit amin/kg trọng lượng cơ thể cho mỗi sản phẩm thử nghiệm. Các sản phẩm được dùng bởi việc dùng đơn liều vào buổi sáng của mỗi ngày điều trị.
- Rửa sạch: 48-72 giờ
- Lấy mẫu máu: 0,75 giờ trước điều trị (T), 0,5 giờ trước điều trị, 0,25 giờ trước điều trị, 0,25 giờ sau điều trị, 0,5 giờ sau điều trị, 0,75 giờ sau điều trị, 1 giờ sau điều trị, 1,25 giờ sau điều trị, 1,5 giờ sau điều trị, 2 giờ sau điều trị, 2,5 giờ sau điều trị, 3 giờ sau điều trị, 4 giờ sau điều trị, 5 giờ sau điều trị.
- Phân tích: Nồng độ trong huyết tương của 14 axit amin (Alanin, Arginin, Glutamin, Glyxin, Histidin, Isoleuxin, Leuxin, Lysin, Prolin, Serin, Threonin, Tryptophan, Tyrosin, Valin) được đo và phân tích. Methionin và axit Aspartic được loại trừ việc phân tích do vấn đề ổn định. Các thông số dưới đây được đánh giá: Diện tích theo đường cong nồng độ/thời gian (AUC 0-last), nồng độ đỉnh (C_{max}), thời gian đến nồng độ đỉnh (T_{max}) và C_{last} . Đặc tính của hai chế phẩm APR được so sánh với chế phẩm của các axit amin tự do và Casein.

Kết quả:

Nồng độ trong huyết tương của axit amin (AA) là kết quả của tỷ lệ xuất hiện (R_a) và không xuất hiện (R_d) của nó trong huyết tương. Các yếu tố kiểm soát R_a bao gồm lượng protein nạp vào và giải phóng mô. Các yếu tố kiểm soát R_d bao gồm sự hấp thu mô và giảm trọng lượng cơ thể thông qua nước tiểu, mồ hôi, v.v. Hormon cũng giúp điều hòa nồng độ AA trong huyết tương, đặc biệt là insulin và glucagon, cả hai gây ra sự giảm axit amin huyết (nhưng vì những lý do khác nhau) và cortisol gây ra sự tăng axit amin huyết. Ngoài ra, trong các tình trạng bệnh lý, catechol amin, hormon tuyến giáp và cytokin có thể điều chỉnh nồng độ AA trong huyết tương. Khả năng sẵn có của

các axit amin ở ngoại vi sau khi sự tiêu hóa protein được kiểm soát bởi gan, với sự kích hoạt quá trình tạo urê khi nạp nhiều protein và sự ức chế trong chế độ ăn thiếu protein (Cynober 2002). Tất cả các yếu tố này có thể ảnh hưởng đến nồng độ axit amin trong huyết tương được báo cáo ở đây.

1) Nồng độ trung bình của toàn bộ axit amin trong huyết tương

Các nồng độ trung bình của 14 axit amin trong huyết tương theo thời gian, trên cơ sở toàn bộ, được báo cáo trên Fig. 16 và bảng 14a. Các giá trị cơ sở không bị trừ đi trước khi thực hiện tính toán.

Bảng 14a

14 AA (Dữ liệu chưa xử lý)	APR-04	APR-07	Các axit amin tự do	Casein
AUC 0-last	1184,1	1141,8	1200,7	1125,6
C _{max}	339,0	341,9	419,2	324,8
C _{last}	190,8	168,7	163,5	172,9

Các quan sát dưới đây có thể được thực hiện:

- Các chế phẩm APR thể hiện đỉnh huyết tương thấp hơn của toàn bộ axit amin (C_{max}) khi được so với chế phẩm axit amin tự do.
- Nếu chúng ta xem xét đường cong của các axit amin đơn, các phép đo lặp lại ANOVA được áp dụng cho dữ liệu chuyển đổi Ln thể hiện sự khác biệt đáng kể ($p < 0,05$) trong C_{max} từ APR-04 so với các axit amin tự do cho Arginin, Isoleuxin, Leuxin, Tyrosin và Valin.
- Nếu chúng ta xem xét đường cong của các axit amin đơn, các phép đo lặp lại ANOVA được áp dụng cho dữ liệu chuyển đổi Ln thể hiện sự khác biệt đáng kể ($p < 0,05$) trong C_{max} từ APR-07 so với các axit amin tự do cho Isoleuxin, Leuxin, Tyrosin và Valin.
- Sự khác biệt trong C_{max} thậm chí còn rõ ràng hơn để chúng ta xem xét dữ liệu BC, trong đó các giá trị cơ sở của các axit amin bị trừ đi, như được thể hiện trong

bảng 14b, mặc dù sự khác biệt không có ý nghĩa về mặt thống kê cho giá trị trung bình của toàn bộ các axit amin:

Bảng 14b

14 AA (Dữ liệu BC)	APR-04	APR-07	Các axit amin tự do	Casein
AUC 0-last	332,3	302,3	382,9	258,9
C _{max}	168,6	172,5	251,5	147,3

- Nồng độ axit amin trong huyết tương (C_{max}) của đỉnh ban đầu cao hơn được quan sát thấy ở chế phẩm axit amin tự do giảm nhanh chóng, được chứng minh bởi thông số “C_{last}”. “C_{last}” là nồng độ axit amin trong huyết tương tại lần lấy mẫu cuối cùng (5 giờ)
- Nếu chúng ta so sánh đường cong của các axit amin đơn, trong nhóm được điều trị bằng APR-04, C_{last} cao hơn (nhưng không có ý nghĩa về mặt thống kê ngoại trừ Valin) so với nhóm axit amin tự do đối với Alanin, Arginin, Glutamin, Glyxin, Histidin, Isoleuxin, Leuxin, Lysin, Prolin, Serin, Threonin, Tryptophan và Valin (13 trên 14 axit amin)
- Nếu chúng ta so sánh đường cong của các axit amin đơn, trong nhóm được điều trị bằng APR-07, C_{last} cao hơn (nhưng không có ý nghĩa về mặt thống kê ngoại trừ Valin, isoleuxin và leuxin) so với nhóm axit amin tự do đối với Arginin, Histidin, Isoleuxin, Leuxin, Lysin, Prolin, Tryptophan và Valin (8 trên 14 axit amin)
- Xu hướng C_{max} và C_{last} được quan sát theo đường cong nồng độ toàn bộ các axit amin trong huyết tương trở nên có ý nghĩa về mặt thống kê nếu phân nhóm axit amin thiết yếu và phân nhóm BCAA (axit amin mạch nhánh) được xem xét (xem điểm 2 và 3).

2) Giá trị trung bình của các nồng độ axit amin thiết yếu được phân tích (Arginin, Histidin, Isoleuxin, Leuxin, Threonin, Lysin, Tryptophan và Valin).

Các nồng độ trung bình của các axit amin thiết yếu trong huyết tương được thử nghiệm, trên cơ sở toàn bộ, được báo cáo trên Fig. 17 và bảng 14c. Các axit amin được gộp lại để phân tích là Arginin, Histidin, Isoleuxin, Leuxin, Threonin, Lysin, Tryptophan và Valin. Phân nhóm này đã được chọn để phân tích vì các axit amin này không thể được tổng hợp nội sinh. Kết quả là, nồng độ trong huyết tương của chúng từ việc lấy mẫu tĩnh mạch cổ có thể thể hiện cho việc hấp thụ đường ruột của các chế phẩm được thử nghiệm hơn các axit amin không thiết yếu có trong máu mà cơ thể có thể tạo ra một cách độc lập.

Bảng 14c

AA thiết yếu (Dữ liệu chưa xử lý)	APR-04	APR-07	Các axit amin tự do	Casein
AUC 0-last	1020,5	1029,0	1098,5	969,9
C _{max}	277,0	292,9	409,0	299,1
T _{max}	1,50	1,19	0,88	1,16
C _{last}	170,7	166,2	138,2	153,0

Phân tích thống kê đối với dữ liệu được báo cáo trong bảng 14c (đối với AUC, C_{max}, và C_{last}: phép đo lặp đi lặp lại ANOVA một yếu tố phân tích sâu sự điều chỉnh Bonferroni, đối với T_{max}: thử nghiệm Friedman sau khi thử nghiệm nhiều dấu hiệu để so sánh theo cặp) được báo cáo trong Bảng 14d.

Bảng 14d

Dữ liệu chưa xử lý	AUC	C _{max}	T _{max}	C _{last}
--------------------	-----	------------------	------------------	-------------------

AA tự do với APR-04	NS	<0,01	NS	0,029
AA tự do với APR-07	NS	<0,01	NS	0,017

3) Giá trị trung bình của nồng độ BCAA (các axit amin mạch nhánh: valin, isoleuxin và leuxin).

Các nồng độ trung bình của các axit amin mạch nhánh trong huyết tương được thử nghiệm, trên cơ sở toàn bộ, được báo cáo trên Fig. 18 và bảng 14e. Các axit amin được gộp lại để phân tích là valin, isoleuxin và leuxin. Phân nhóm axit amin thiết yếu này đã được chọn để phân tích vì các axit amin thiết yếu là duy nhất trong số các axit amin, ở chỗ bước dị hóa đầu tiên của nó không xảy ra trong gan. Do đó, chúng phần lớn thoát khỏi sự chuyển hóa nội tạng vượt qua lần thứ nhất (Brosnan et al).

Bảng 14e

BCAA (Dữ liệu chưa xử lý)	APR-04	APR-07	Các axit amin tự do	Casein
AUC 0-last	1365,8	1367,3	1556,1	1365,3
C _{max}	350,9	335,8	628,3	401,1
T _{max}	2,41	1,72	0,63	1,16
C _{last}	253,7	256,2	197,0	228,7

Phân tích thống kê đối với dữ liệu được báo cáo trong Bảng 14e (đối với AUC, C_{max}, và C_{last}: phép đo lặp đi lặp lại ANOVA với phân tích sâu sự điều chỉnh Bonferroni, đối với T_{max}: thử nghiệm Friedman sau khi thử nghiệm nhiều dấu hiệu để so sánh theo cặp) được báo cáo trong bảng 14f.

Bảng 14f

Dữ liệu chưa xử lý	AUC	C _{max}	T _{max}	C _{last}
AA tự do với APR-04	NS	<0,01	<0,01	0,045
AA tự do với APR-07	NS	<0,01	0,031	<0,01

4) Giá trị trung bình của nồng độ toàn bộ LNAA (axit amin trung tính lớn: phenylalanin, tyrosin, tryptophan, threonin, methionin, valin, isoleuxin, leuxin, histidin).

Các nồng độ của các axit amin trung tính lớn trong huyết tương được thử nghiệm, trên cơ sở tổng hợp, được báo cáo trên Fig. 19 và bảng 14g. Các axit amin được gộp lại để phân tích là tryptophan, threonin, valin, isoleuxin, leuxin, histidin. Tyrosin bị loại trừ vì đặc tính bất thường của nó thể hiện trong các thử nghiệm hòa tan và thử nghiệm in vivo, và methionin bởi vì nó không ổn định trong các mẫu. Phenylalanin bị loại trừ khỏi sự phân tích vì nó không có mặt trong các chế phẩm được thử nghiệm. Phân nhóm này các axit amin thiết yếu này được chọn để phân tích vì LNAA chia sẻ với phenylalanin hệ thống vận chuyển thông thường để đi vào não. Nồng độ trong huyết tương cao của LNAA có thể làm giảm sự hấp thu vào não (Van Spronsen et al.) do đó có thể mang lại các hiệu quả lâm sàng. Cụ thể là, nếu phân tích trên phân nhóm này thể hiện C_{last} tăng đối với các chế phẩm APR so với các chế phẩm axit amin tự do, có thể suy đoán rằng bệnh nhân có thể có sự “bảo vệ/dung nạp lâu dài” đối với phenylalanin.

Bảng 14g

LNAA	APR-04	APR-07	Các axit amin tự do	Casein
------	--------	--------	---------------------	--------

(Dữ liệu chưa xử lý)				
AUC 0-last	925,0	921,8	1028,3	868,9
C _{max}	244,3	240,0	383,9	256,6
T _{max}	2,16	1,22	0,69	1,16
C _{last}	166,9	161,8	132,5	143,0

Phân tích thống kê đối với dữ liệu được báo cáo trong Bảng 14g (đối với AUC, C_{max}, và C_{last}: phép đo lặp đi lặp lại ANOVA một yếu tố với phân tích sâu sự điều chỉnh Bonferroni, đối với T_{max}: thử nghiệm Friedman sau khi thử nghiệm nhiều dấu hiệu để so sánh theo cặp) được báo cáo trong bảng 14h.

Bảng 14h

Dữ liệu chưa xử lý	AUC	C _{max}	T _{max}	C _{last}
AA tự do Với APR-04	NS	<0,01	<0,01	0,031
AA tự do Với APR-07	NS	<0,01	NS (0,070)	<0,01

* * * * *

Trong suốt đơn này, các ấn phẩm khác nhau được tham khảo. Sự bộc lộ các ấn phẩm này được kết hợp ở đây bằng cách tham khảo để mô tả đầy đủ hơn về tình trạng kỹ thuật mà sáng chế liên quan. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần hiểu rõ các cải biến và các biến thể khác nhau có thể tạo ra theo sáng chế mà không tách rời khỏi phạm vi và bản chất của sáng chế. Các phương án khác của sáng chế sẽ được hiểu rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này từ việc xem xét bản mô tả và sự thực hiện của sáng chế được bộc lộ ở đây. Bản mô tả và các ví dụ được

dự định để được xem là chỉ để minh họa, với phạm vi và bản chất của sáng chế được chỉ ra bởi các điểm yêu cầu bảo hộ sau đây.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- AMIDON G.L. LENNERNÄS H. SHAH V.P. CRISON J.R. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm. Res.* 12:414-420 (1995)
- BARACOS V.E. Animal models of amino acids metabolism: a focus on the intestine. *J. Nutria.* 134:1656S-1659S (2004)
- BROSNAN JT. BROSNAN ME. Branched-chain amino acids: enzyme and substrate regulation. *J Nutr.* 2006 Jan;136(1 Suppl):207S-11S.
- CYNOBER LA. Plasma amino acid levels with a note on membrane transport: characteristics. regulation. and metabolic significance. *Nutrition.* 2002 Sep;18(9):761-6.
- DIOGUARDI F.S. Clinical use of amino acids as dietary supplement: pros and cons. *J. Cohexia Sarcopenia Muscle.* 2:75-80 (2011)
- EMA 2010. Guideline on the investigation of bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1. London. 20 January 2010
- GIOVANNINI M.. RIVA E.. SALVATICI E.. CEFALO G.. RADAELLI G. Randomized controlled trial of a protein substitute with prolonged release on the protein statatus of children with phenylketonuria. *J. Am. Coll. Nutr.* 33. 103-110 (2014)
- GROPPER S.S. ACOSTA P.B. Effect of simultaneous ingestion of L-amino acids and whole protein on plasma amino acid and urea nitrogen concentrations in humans. *J. Parenteral Enteral Nutr.* 15:48-53 (1991)
- KEOHANE P. P. GRIMBLE G. K. BROWN B. SPILLER R. C. Influence of protein composition and hydrolysis method on intestinal absorption of protein in man. *Gut.* 26:907-913 (1985)
- MONTGOMERY R. DRYER R. L. CONWAY T. W. SPECTOR A. A. *Biochimica. Aspetti medico biologici.* Translation by Berra B.. Ragnotti G.. Tettamanti G.. Edi-Ermes. Milan. 1988

Chapter 1: Nutrizione. pp. 1-47

Chapter 2: Struttura delle proteine. pp. 49-121

Chapter 10: Metabolismo degli amminoacidi. pp. 584-639.

- NEY D.M. BLANK R.D. HANSEN K.E. Advances in the nutritional and pharmacological management of phenylketonuria. Co-Clinical Nutrition. Com. 17:61-68 (2014)
- NEY DM. Does the PKU diet contribute to impaired renal function? J Inherit Metab Dis. 2013 Sep;36(5):903-4.
- PENA MJ. ROCHA JC AND BORGES N. Amino Acids. Glucose Metabolism and Clinical Relevance for Phenylketonuria Management. Ann Nutr Disord & Ther –Volume 2 Issue 3 – 2015
- VAN SPRONSEN FJ. DE GROOT MJ. HOEKSMA M. REIJNGOUD DJ. VAN RIJN M. Large neutral amino acids in the treatment of PKU: from theory to practice. J Inherit Metab Dis. 2010 Dec;33(6):671-6.
- VLIET D. VAN. DERKS T.G.J. RIJN M. VAN. DE GROOT M.J. MCDONALD A. et al. Single amino acid supplementation in aminoacidopatients: a systemic review. Orphanet J. Rare Dis. 9:1-14 (2014)
- WAISBREN S. E. NOEL K. FAHRDACH K. CELLA C. FRAME D. DORENBAUM A. LEVY H. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systemic literature review and meta-analysis. Mol. Genet. Metab. 92:63-70 (2007)
- Branched Chain Amino Acids in Clinical Nutrition- Volume 1. Rajendram. R; Preedy. V.R.; Patel.V.B. (Eds) 2015. XXViii. 270 p.91 illus. in color. Hardcover
- WHANG K.Y. AND EASTER R.A. Asian-Aus. J. Anim. Sci. 2000 Vol.13. No 6:811-816

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm axit amin được dùng theo đường miệng chứa:

- a) một hoặc nhiều axit amin giải phóng có điều chỉnh;
- b) hydroxymethylpropyl xenluloza hoặc etylxenluloza hoặc hỗn hợp của chúng được trộn hoàn toàn với axit amin đã nêu; hoặc
- c) lớp phủ trên axit amin giải phóng có điều chỉnh đã nêu chứa etylxenluloza hoặc hỗn hợp của etylxenluloza và glyxeryl dibehenat;

trong đó chế phẩm chứa 2 g axit amin giải phóng có điều chỉnh có đặc tính giải phóng là giải phóng không quá 70% axit amin giải phóng có điều chỉnh trong 30 phút thử nghiệm hòa tan được thực hiện trong <711> USP 39 NF 34, thiết bị cánh trộn, ở nhiệt độ 37°C, trong 450 hoặc 500 mL, axit hydrocloric 0,1 N (pH là 1,2), tốc độ cánh trộn 50 vòng/phút, và sự giải phóng có điều chỉnh này được xác định bằng đặc tính giải phóng đã nêu.

2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này chứa năm hoặc nhiều hơn trong số các axit amin dưới đây làm axit amin giải phóng có điều chỉnh theo phân trọng lượng được nêu:

Axit amin	Phân trọng lượng
L-Alanin	2,0-12,0
L-Arginin	3,0-10,5
Axit L-Aspartic	5,0-10,5
L-Cystin	1,5-4,0
Axit L-Glutamic+Glutamin	7,0-25,0
Glyxin	3,5-15,0
L-Histidin	2,0-6,5
L-Isoleuxin	2,0-8,5
L-Leuxin	8,0-15,0
L-Lysin	4,5-10,5
L-Methionin	1,0-3,0
L-Phenylalanin	4,0-7,5
L-Prolin	3,5-15,0
L-Serin	2,0-8,5

L-Threonin	4,0-7,5
L-Tryptophan	1,0-4,0
L-Tyrosin	2,5-14,0
L-Valin	2,5-10,0
L-Carnitin	0,0-0,2
Taurin	0,05-1,0.

3. Chế phẩm theo điểm 2, trong đó chế phẩm này chứa mười hoặc nhiều hơn trong số các axit amin được nêu làm axit amin giải phóng có điều chỉnh theo phần trọng lượng được nêu.

4. Chế phẩm theo điểm 2, trong đó chế phẩm này chứa 15 hoặc nhiều hơn trong số các axit amin được nêu làm axit amin giải phóng có điều chỉnh theo phần trọng lượng được nêu.

5. Chế phẩm theo điểm 2, trong đó chế phẩm này chứa axit amin thiết yếu, axit amin mạch nhánh, axit amin trung tính lớn được nêu làm axit amin giải phóng có điều chỉnh theo phần trọng lượng được nêu.

6. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này chứa năm hoặc nhiều hơn trong số các axit amin dưới đây làm axit amin giải phóng có điều chỉnh theo phần trọng lượng được nêu:

Axit amin	Phần trọng lượng
L-Alanin	2,0-12,0
L-Arginin	3,0-10,5
Axit L-Aspartic	5,0-10,5
L-Cystin	1,5-4,0
Axit L-Glutamic+Glutamin	7,0-25,0
Glyxin	3,5-15,0
L-Histidin	2,0-6,5
L-Isoleuxin	2,0-8,5
L-Leuxin	8,0-15,0
L-Lysin	4,5-10,5
L-Methionin	1,0-3,0

L-Phenylalanin	4,0-7,5
L-Prolin	3,5-15,0
L-Serin	2,0-8,5
L-Threonin	4,0-7,5
L-Tryptophan	1,0-4,0
L-Tyrosin	2,5-14,0
L-Valin	2,5-10,0
L-Carnitin	0,0-0,2
Taurin	0,05-1,0

chứa 0,0 phần trọng lượng L-phenylalanin.

7. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này chứa năm hoặc nhiều hơn trong số các axit amin dưới đây làm axit amin giải phóng có điều chỉnh theo phần trọng lượng được nêu:

Axit amin	Phần trọng lượng
L-Alanin	2,0-12,0
L-Arginin	3,0-10,5
Axit L-Aspartic	5,0-10,5
L-Cystin	1,5-4,0
Axit L-Glutamic+Glutamin	7,0-25,0
Glyxin	3,5-15,0
L-Histidin	2,0-6,5
L-Isoleuxin	2,0-8,5
L-Leuxin	8,0-15,0
L-Lysin	4,5-10,5
L-Methionin	1,0-3,0
L-Phenylalanin	4,0-7,5
L-Prolin	3,5-15,0
L-Serin	2,0-8,5
L-Threonin	4,0-7,5
L-Tryptophan	1,0-4,0

L-Tyrosin	2,5-14,0
L-Valin	2,5-10,0
L-Carnitin	0,0-0,2
Taurin	0,05-1,0

chứa 0,0 phần trọng lượng L-phenylalanin và 0,0 phần trọng lượng L-Tyrosin.

8. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm ở dạng bột hoặc hạt.

9. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này ở dạng viên nén, viên tròn, viên nang gelatin cứng hoặc mềm, bột, hạt, hạt vi cầu, viên hình thoi, gói chứa bột hoặc hạt hoặc hạt vi cầu được đóng gói, cồn ngọt, huyền phù, nhũ tương, viên nén ăn được, hoặc xi rô.

10. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này còn chứa một hoặc nhiều thành phần bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm:

a) vitamin, chất khoáng và cacbohydrat; hoặc

b) cholin, inositol, vitamin A, vitamin D, vitamin E, vitamin K, vitamin C, tiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folat, vitamin B12, biotin, axit pantothenic, kali, canxi, magiê, sắt, kẽm, đồng, mangan, selen, crôm, molybden, iốt, natri, lưu huỳnh, phospho, axit docosahexaenoic, axit eicosapentaenoic, axit arachidonic, và lutein, và muối, chelat, và este của chúng.

11. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này chứa 2 g axit amin giải phóng có điều chỉnh có đặc tính giải phóng là giải phóng không quá 60% axit amin giải phóng có điều chỉnh trong 30 phút thử nghiệm hòa tan được thực hiện trong <711> USP 39 NF 34, thiết bị cánh trộn, ở nhiệt độ 37°C, trong 450 hoặc 500 mL, axit hydrocloric 0,1 N (pH là 1,2), tốc độ cánh trộn 50 vòng/phút, và sự giải phóng có điều chỉnh này được xác định bằng đặc tính giải phóng đã nêu.

12. Chế phẩm axit amin được dùng theo đường miệng chứa một hoặc nhiều axit amin giải phóng có điều chỉnh, trong đó chế phẩm này chứa 2 g axit amin giải phóng có điều chỉnh có tỷ lệ giải phóng là giải phóng không quá 70% axit amin giải phóng có điều chỉnh trong 30 phút thử nghiệm hòa tan được thực hiện trong <711> USP 39 NF 34, thiết bị cánh trộn, ở nhiệt độ 37°C, trong 450 hoặc 500 mL, axit hydrocloric 0,1 N (pH là 1,2), tốc độ cánh trộn 50 vòng/phút, trong đó sự giải phóng có điều chỉnh này được xác định bằng đặc tính giải phóng đã nêu, trong đó axit amin giải phóng có điều chỉnh là hạt được phủ bởi một hoặc nhiều tá dược điều chỉnh sự giải phóng với lượng từ 5 đến

25% trọng lượng dựa trên trọng lượng của các axit amin, trong đó mỗi hạt chứa nhiều axit amin giải phóng có điều chỉnh, và trong đó chế phẩm này chứa:

a) hydroxymethylpropyl xenluloza hoặc etylxenluloza hoặc hỗn hợp của chúng được trộn hoàn toàn với axit amin đã nêu; hoặc

b) lớp phủ trên axit amin giải phóng có điều chỉnh đã nêu chứa etylxenluloza hoặc hỗn hợp của etylxenluloza và glyxeryl dibehenat.

13. Chế phẩm theo điểm 12, trong đó chế phẩm này còn chứa một hoặc nhiều tá dược điều chỉnh sự giải phóng được chọn từ etylxenluloza hoặc hỗn hợp của etylxenluloza và glyxeryl dibehenat.

14. Chế phẩm theo điểm 12, trong đó chế phẩm này còn chứa:

a) chất độn được chọn từ lactoza, sucroza, dextroza, sorbitol, fructoza, và bột xenluloza;

b) chất phân rã được chọn từ xenluloza vi tinh thể, tinh bột, crospovidon, glycolat tinh bột natri, và natri crosscarmeloza;

c) chất chảy hoặc chất bôi trơn được chọn từ đá tan, tinh bột ngô, silic dioxit, natri lauryl sulphat, magie stearat, canxi stearat, natri stearat, axit stearic, natri stearyl fumarat, dầu hạt bông được hydro hóa, đá tan, sáp, rượu xetyl, glyxeryl stearat, glyxeryl palmitat, glyxeryl behenat, các dầu thực vật được hydro hóa, và rượu stearyl;

d) chất chắn vị được chọn từ ete hydroxypropyl xenluloza (HPC), ete hydroxypropyl được thế thấp (L-HPC); ete metyl hydroxypropyl xenluloza (HPMC); polyme metylxenluloza; etylxenluloza (EC) và hỗn hợp của chúng; rượu polyvinyl (PVA); hydroxyetylxenluloza; cacboxymetylxenluloza và muối của cacboxymetylxenluloza (CMC); rượu polyvinyl và copolyme polyetylen glycol; monoglyxerit, triglyxerit, polyetylen glycol, tinh bột thực phẩm biến đổi, polyme acrylic và hỗn hợp của polyme acrylic với ete xenluloza; xenluloza axetat phtalat; sepifilm chẳng hạn hỗn hợp của HPMC và axit stearic, xyclodextrin, và hỗn hợp của chúng;

e) chất tạo hương vị được chọn từ xi rô acacia, acesulfame K, alitame, hồi hương, táo, aspartame, chuối, kem Bavarian, quả mọng, lý chua đen, kẹo bơ đường, canxi xitrat, long não, caramel, anh đào, kem anh đào, sôcôla, quế, kẹo cao su, cam quýt, rượu pân cam quýt, kem cam quýt, kẹo bông, cacao, cola, anh đào lạnh, cam quýt lạnh, cyclamat, cylamat, dextroza, bạch đàn, eugenol, fructoza, rượu pân hoa quả, gừng, glycyrrhetinat, xi-rô *glycyrrhiza* (cam thảo), nho, bưởi, mật ong, isomalt, chanh tây, chanh ta, kem chanh, monoamoni glycyrrhizinat, maltol, manitol, cây phong, thực quỳ, mentol, kem bạc

hà, quả mọng hỗn hợp, neohesperidin DC, neotame, cam, quả lê, quả đào, bạc hà, kem bạc hà, dâu rừng, bia gốc, rượu rum, sacarin, safrol, sorbitol, hạt hà lục, kem bạc hà lục, dâu, kem dâu, *stevia*, sucraloza, sucroza, natri sacarin, sacarin, aspartame, neotame, acesulfame kali, manitol, talin, xylitol, sucraloza, sorbitol, kem Thụy Sĩ, tagatoza, quýt, thaumatin, tutti frutti, vani, quả óc chó, dưa hấu, anh đào đại, cây lộc đề, xylitol, hoặc hỗn hợp của chúng;

f) một hoặc nhiều tá dược điều chỉnh sự giải phóng được chọn từ nhóm bao gồm etylxenluloza, glyxeryl dibehenat, xenluloza axetat, copolyme vinyl axetat/vinyl clorua, copolyme arylat/metacrylat, polyetylen oxit, hydroxypropyl metylxenluloza, carrageenan, axit alginic và muối của chúng, xenluloza hydroxyetyl, xenluloza hydroxypropyl, gồm karaya, gồm acacia, gồm tragacan, gồm locust bean, gồm guar, natri cacboxymetyl xenluloza, metyl xenluloza, sáp ong, sáp carnauba, rượu xetyl, dầu thực vật được hydro hóa, rượu stearyl, copolyme axit acrylic, natri alginat, carrageenan, axit alginic, pectin, natri cacboxymetyl xenluloza, dẫn xuất tinh bột hoặc hỗn hợp của chúng; hoặc

g) chất liên kết được chọn từ polyvinyl pyrrolidon, tinh bột, metylxenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, cacboxymetyl xenluloza, dung dịch sucroza, dung dịch dextroza, gồm guar, gồm xanthan, acacia, tragacan, gồm locust bean và natri alginat, hoặc muối axit alginic.

15. Chế phẩm theo điểm 12, trong đó chế phẩm này còn chứa chất liên kết được chọn từ natri alginat hoặc muối axit alginic.

16. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó tyrosin trong chế phẩm không được phủ bởi lớp phủ giải phóng có điều chỉnh.

17. Phương pháp tạo ra chế phẩm theo điểm 12 bao gồm các bước sau:

- a) tạo ra hỗn hợp thứ nhất chứa nhiều axit amin;
- b) cho hỗn hợp tiếp xúc với chất thấm ướt và chất liên kết để tạo ra hỗn hợp ướt;
- c) tùy ý cho hỗn hợp ướt này đi qua sàng để tạo ra hạt ướt đồng nhất;
- d) sấy khô hạt ướt đồng nhất này để tạo ra hạt khô;
- e) tùy ý cho hạt khô đi qua sàng để tạo ra hạt khô đồng nhất; và
- f) phủ hạt khô đồng nhất với chế phẩm giải phóng có điều chỉnh.

18. Chế phẩm axit amin được dùng theo đường miệng chứa một hoặc nhiều axit amin giải phóng có điều chỉnh, trong đó chế phẩm này chứa 2 g axit amin giải phóng có điều

chính có đặc tính giải phóng là giải phóng không quá 70% axit amin giải phóng có điều chỉnh trong 30 phút thử nghiệm hòa tan được thực hiện trong <711> USP 39 NF 34, thiết bị cánh trộn, ở nhiệt độ 37°C, trong 450 hoặc 500 mL, axit hydrocloric 0,1 N (pH là 1,2), tốc độ cánh trộn 50 vòng/phút, trong đó sự giải phóng có điều chỉnh này được xác định bằng đặc tính giải phóng đã nêu, trong đó axit amin giải phóng có điều chỉnh là hạt được phủ bởi một hoặc nhiều tá dược điều chỉnh sự giải phóng với lượng từ 5% đến 25% trọng lượng dựa trên trọng lượng của các axit amin, và trong đó mỗi hạt chứa nhiều axit amin giải phóng có điều chỉnh, còn chứa một hoặc nhiều tá dược điều chỉnh sự giải phóng được chọn từ etylxenluloza hoặc hỗn hợp của etylxenluloza và glyxeryl dibehenat.

19. Chế phẩm theo điểm 18, trong đó chế phẩm này còn chứa chất liên kết được chọn từ natri alginat hoặc muối axit alginic.

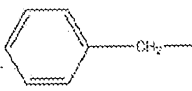
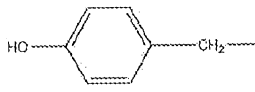
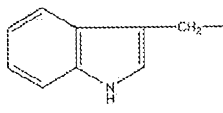
20. Chế phẩm theo điểm 18, trong đó tyrosin trong chế phẩm không được phủ bởi lớp phủ giải phóng có điều chỉnh.

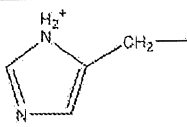
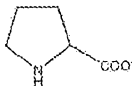
21. Chế phẩm theo điểm 18, trong đó chế phẩm này bao gồm hạt có kích thước nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1,5 mm.

1/21

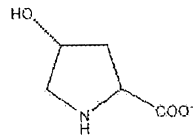
Fig.1

Phân loại các axit amin có trong các protein

Công thức chung của các axit amin			$ \begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{R} - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array} $		
Tên	Viết tắt	R-	Các giá trị pK _a		
Các axit amin béo			-COO ⁻	-NH ₃ ⁺	Khác
Glyxin	Gly	H—	2,34	9,60	-
Alanin	Ala	CH ₃ —	2,35	9,69	-
Valin	Val	$ \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} - \text{CH} - \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $	2,32	9,62	-
Leuxin	Leu	$ \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} - \text{CH} - \text{CH}_2 - \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $	2,36	9,60	-
Isoleuxin	Ile	$ \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH} - \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $	2,36	9,68	-
Serin	Ser	HO—CH ₂ —	2,21	9,15	-
Threonin	Thr	$ \begin{array}{c} \text{HO} - \text{CH} - \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $	2,09	9,10	-
Các axit amin thơm					
Phenylalanin	Phe		1,83	9,13	-
Tyrosin	Tyr		2,20	9,11	10,07
Tryptophan	Trp		2,38	9,38	-

Các axit amin tính axit					
Axit aspartic	Asp	$\text{---CH}_2\text{---COO}^-$	2,01	9,93	3,80
Asparagin	Asn	$\text{---CH}_2\text{---C(=O)NH}_2$	2,02	8,80	-
Axit glutamic	Glu	$\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---COO}^-$	2,13	9,76	4,31
Glutamin	Gln	$\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---C(=O)NH}_2$	2,17	9,13	
Các axit amin tính bazơ					
Lysin	Lys	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---} \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	2,18	8,95	10,53
Arginin	Arg	$\begin{array}{c} +\text{H}_3\text{N---C---NH---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---} \\ \\ \text{NH} \end{array}$	2,17	9,04	12,48
Histidin	His		1,82	9,17	6,0
Các axit amin được sunfomic hóa					
Cystein	Cys	$\text{HS---CH}_2\text{---}$	1,91	10,36	8,24
Methionin	Met	$\text{H}_3\text{C---S---CH}_2\text{---CH}_2\text{---}$	2,28	9,21	
Các axit imino					
Prolin	Pro		1,95	10,64	
Các axit amin khác					
Hydroxylysin		$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{H}_2\text{C---C---CH}_2\text{---CH}_2\text{---} \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	2,13	8,62	9,67
Cystin		$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C---S---S---CH}_2 \\ \qquad \qquad \end{array}$	1,04	8,02	
			2,1	8,71	

3/21

Hydroxyprolin

1,92

9,73

4/21

FIG.2

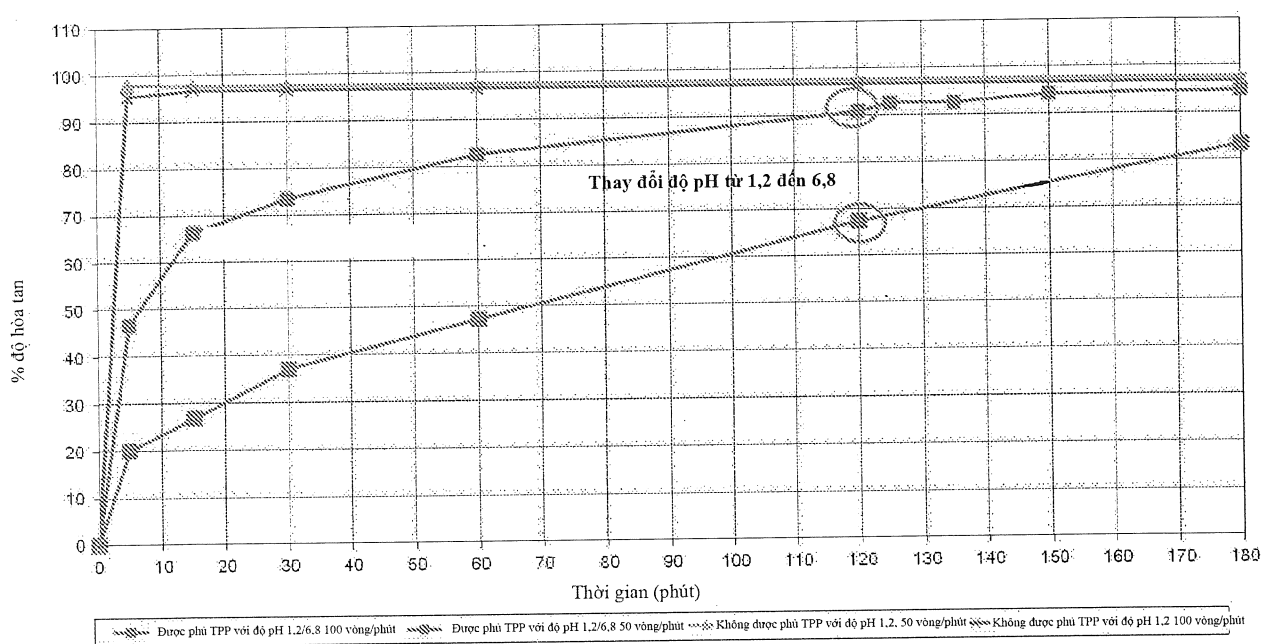
Các axit amin thiết yếu cho người

Các axit amin		
Arginin	}	Các axit amin thiết yếu chỉ cho trẻ sơ sinh
Histidin		
Isoleuxin	}	Các axit amin thiết yếu cho người lớn
Leuxin		
Threonin		
Lysin		
Methionin		
Phenylalanin		
Tryptophan		
Valin		

5/21

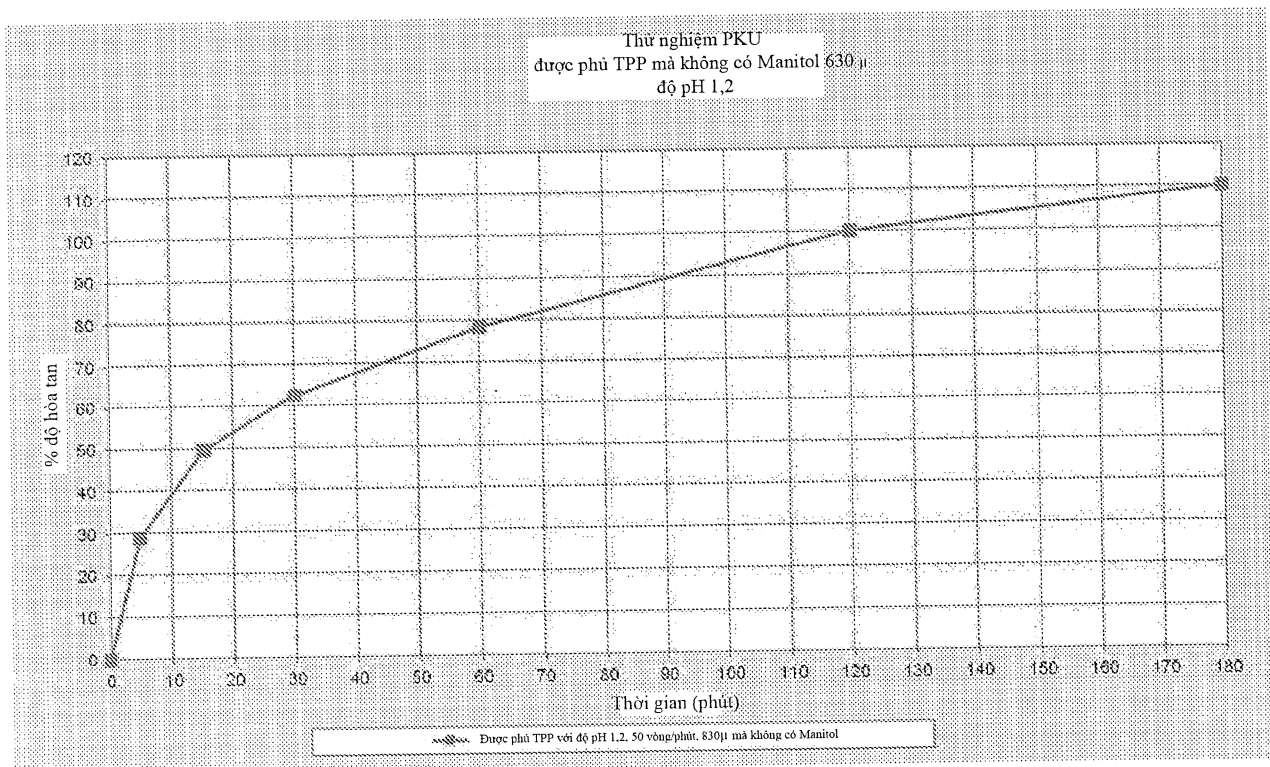
FIG.3

Thử nghiệm hòa tan PKU
được phủ và không được phủ TPP với 50 và 100 vòng/phút
độ pH là 1,2/ độ pH là 6,8



6/21

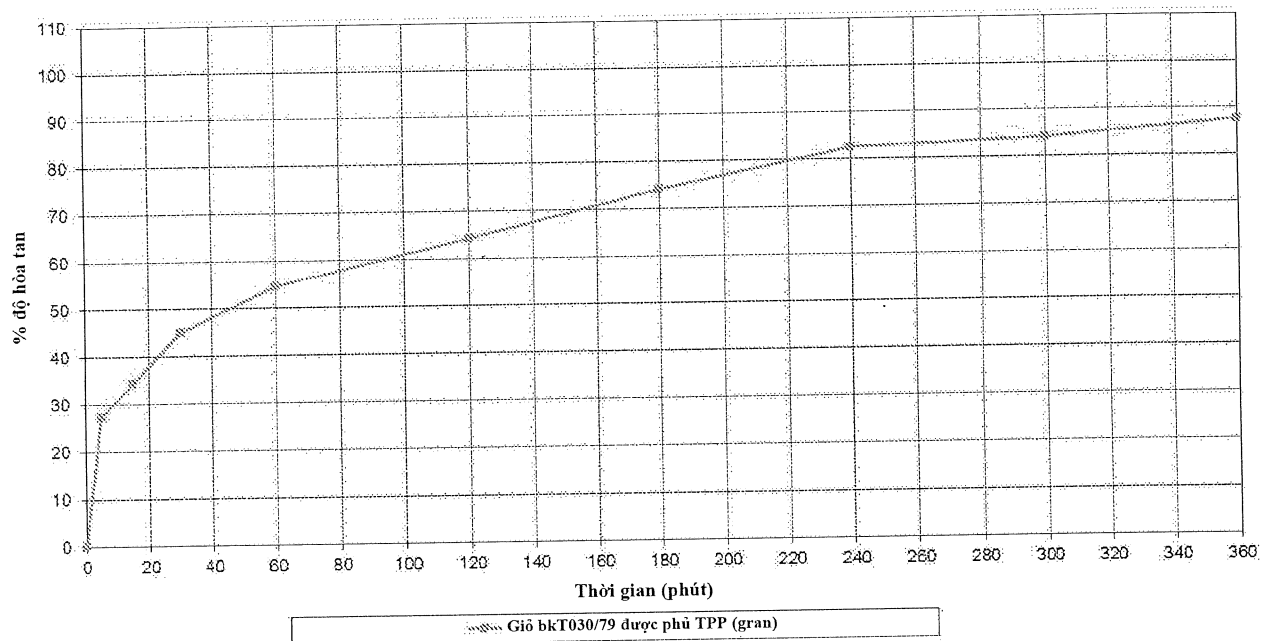
FIG.4



7/21

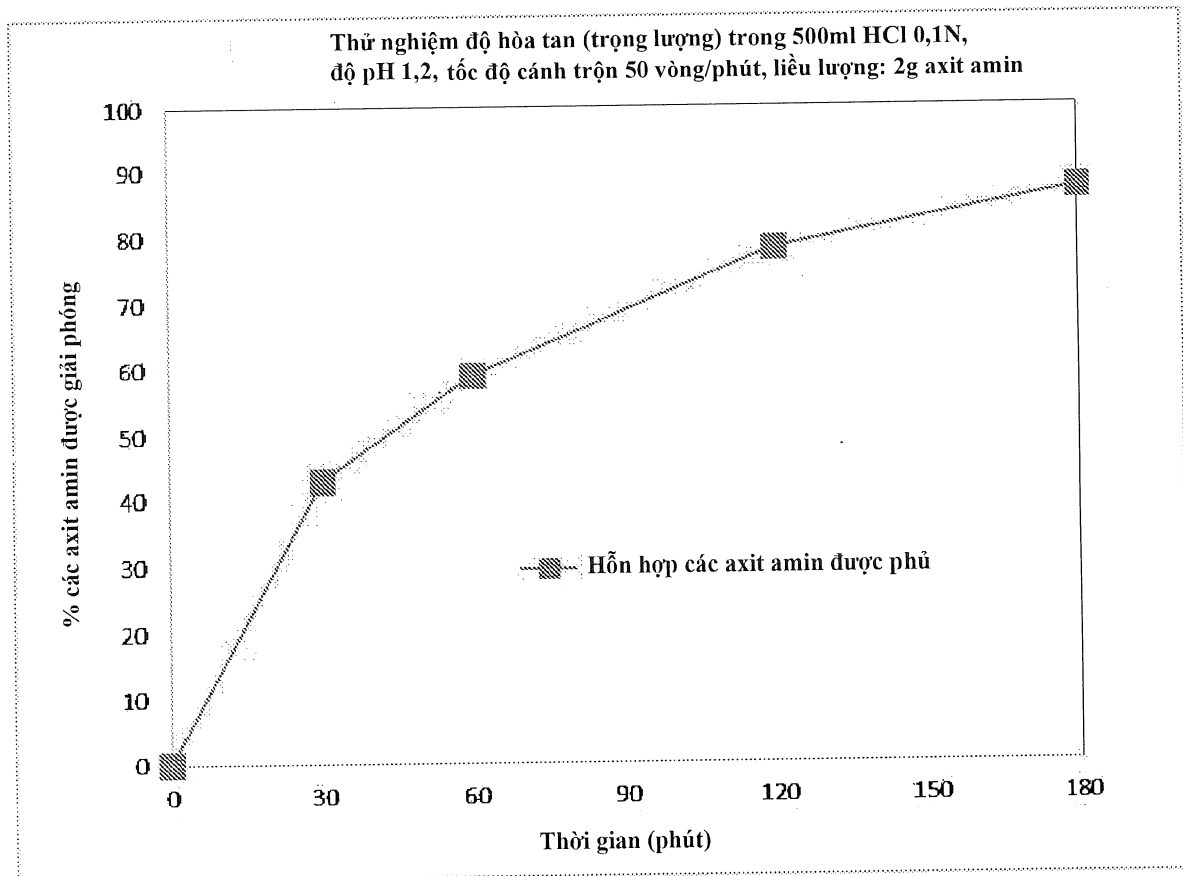
FIG.5

Thử nghiệm độ hòa tan PKU
bKT030/79
50 vòng/phút
độ pH là 1,2



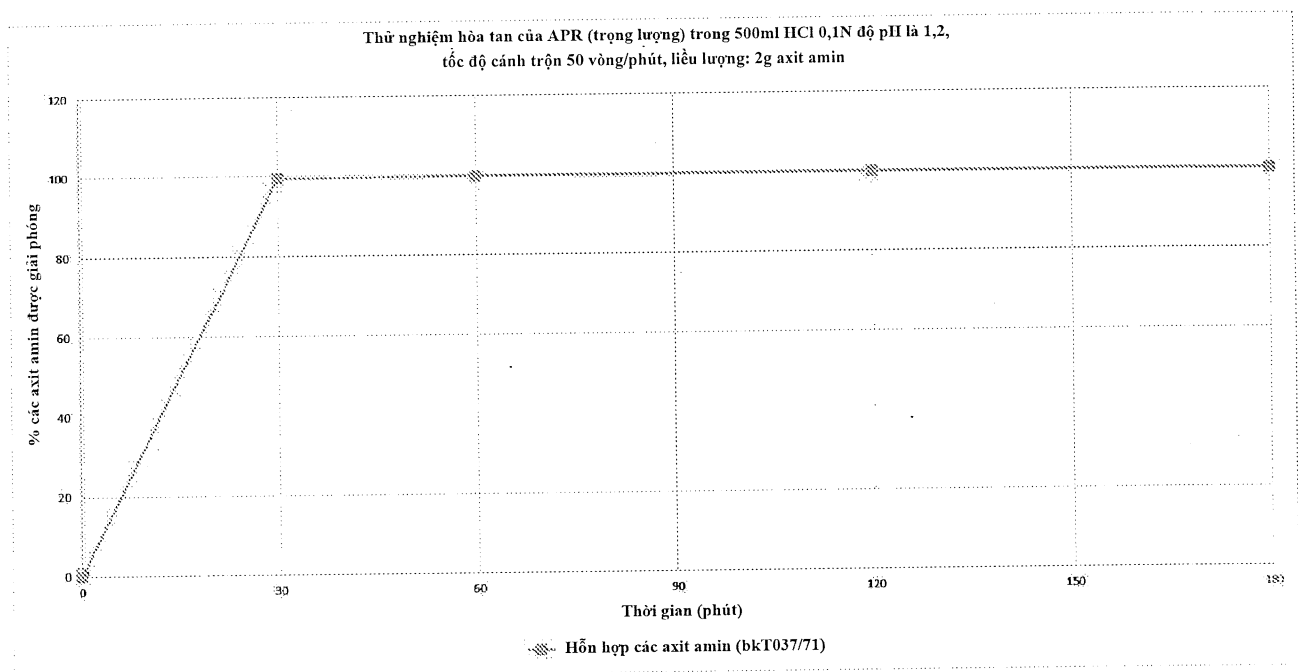
8/21

FIG.6



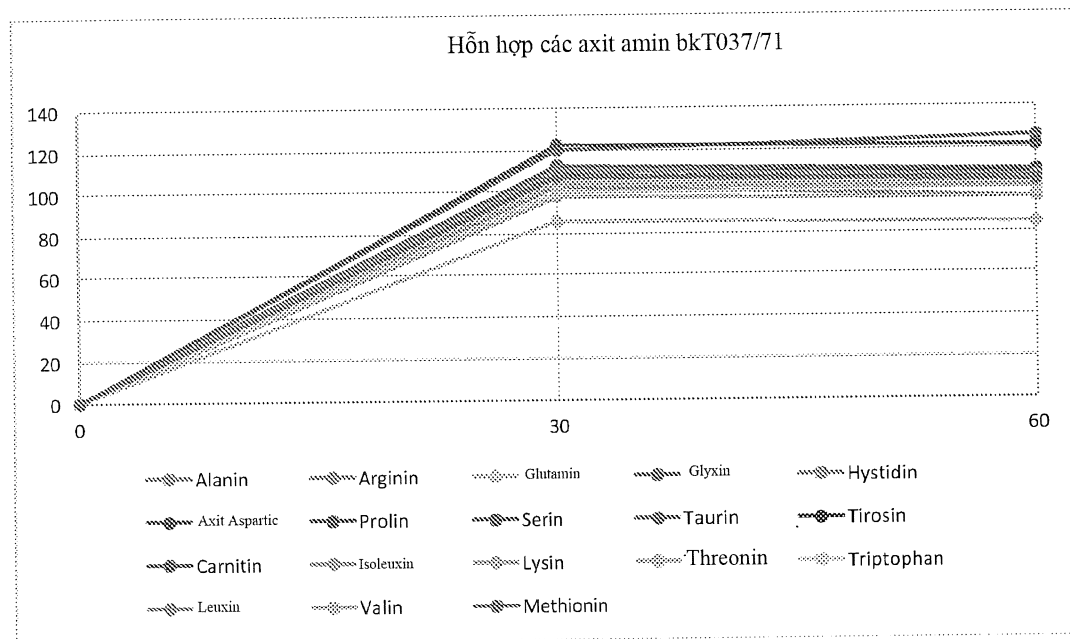
9/21

FIG.7



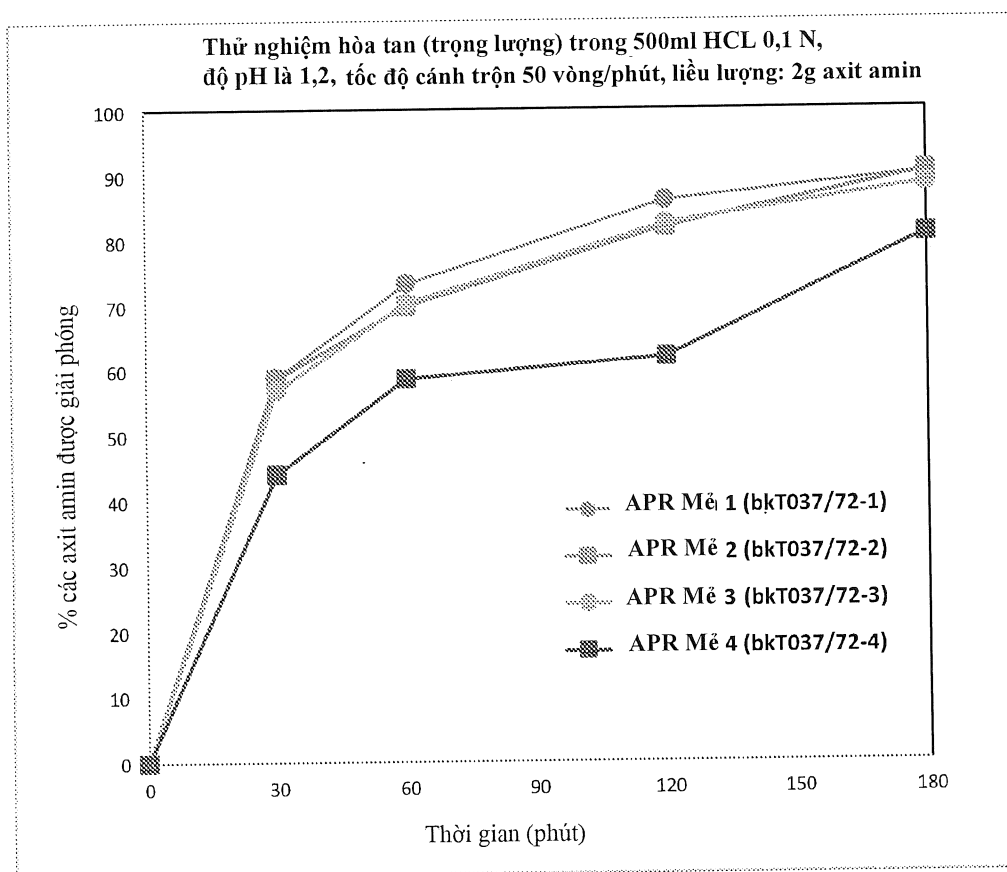
10/21

FIG.8



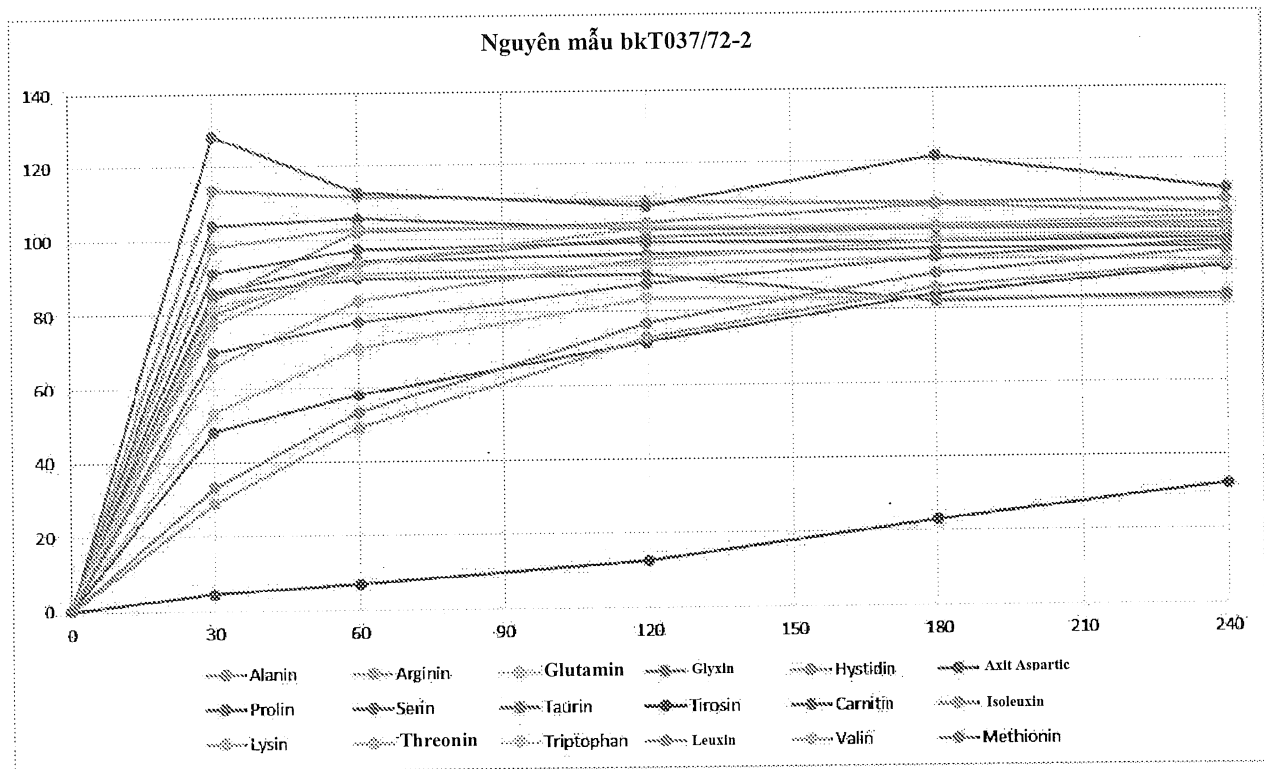
11/21

FIG.9



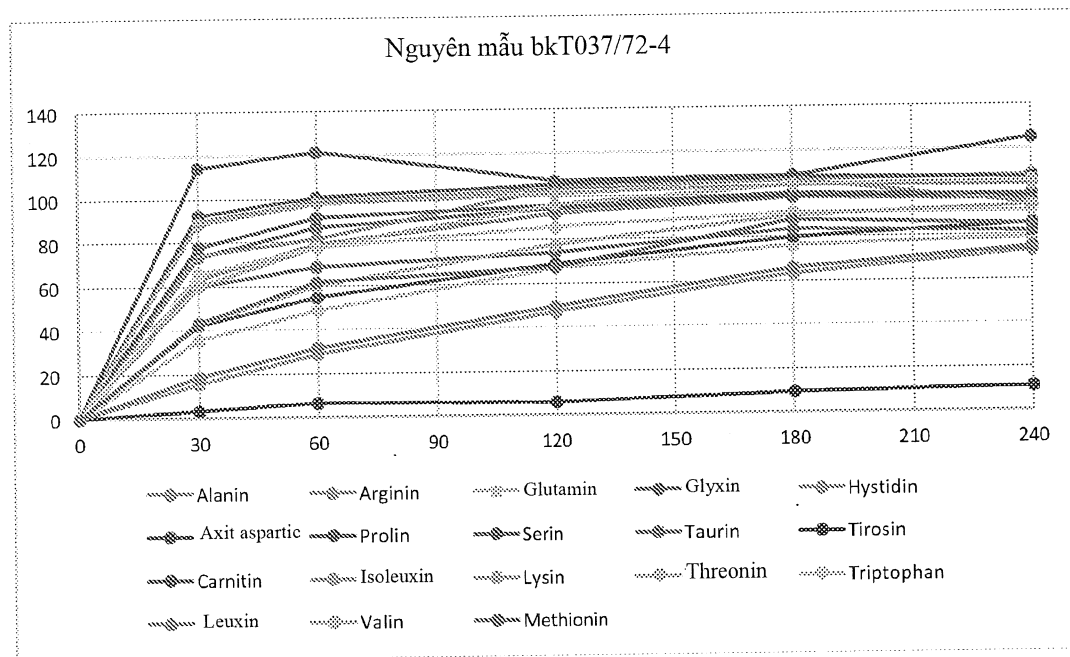
12/21

FIG.10



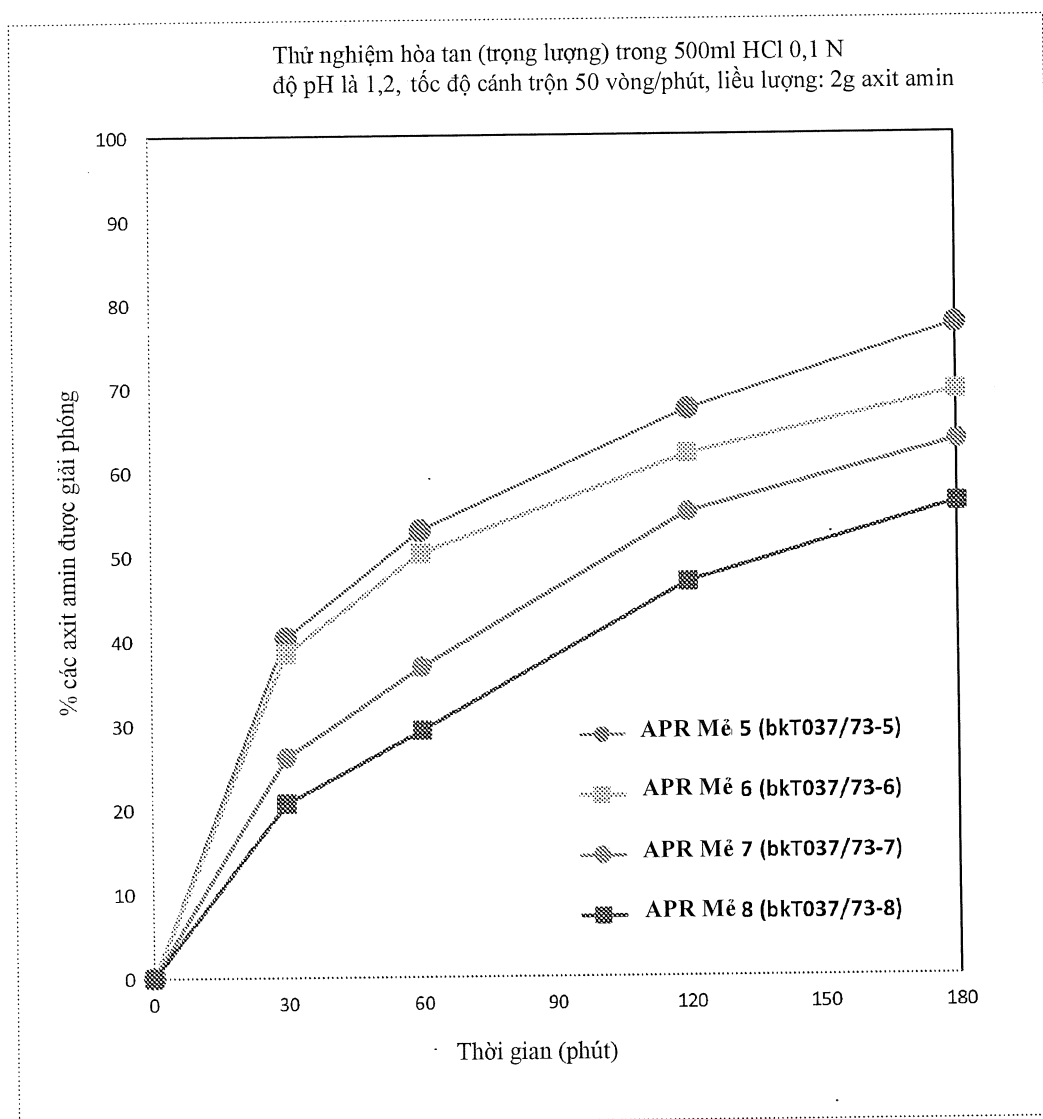
13/21

FIG.11



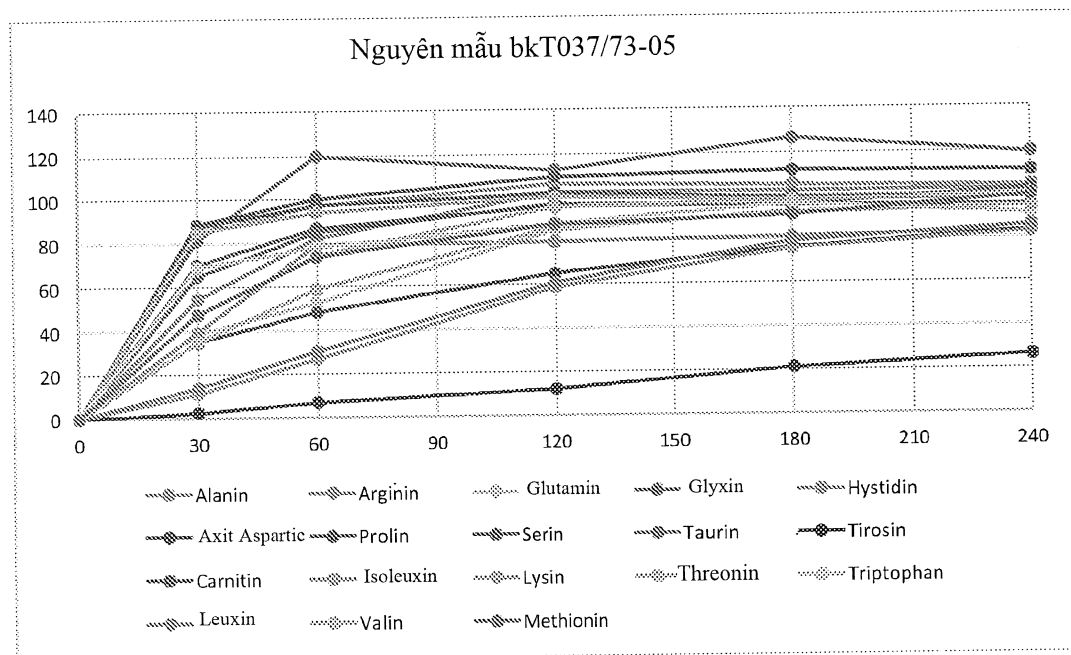
14/21

FIG.12



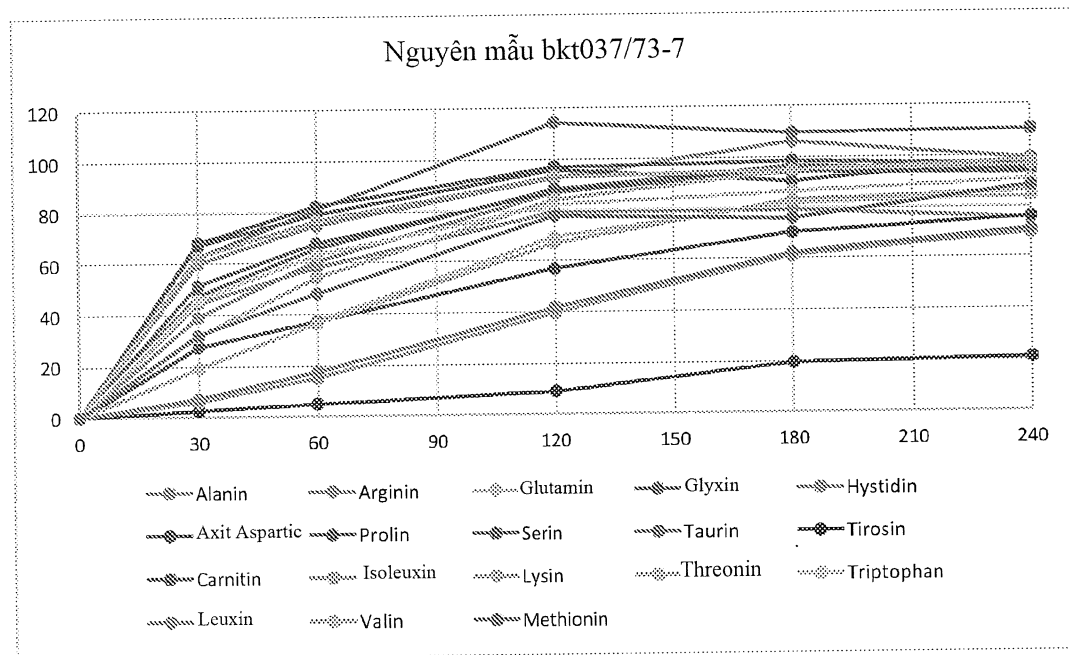
15/21

FIG.13



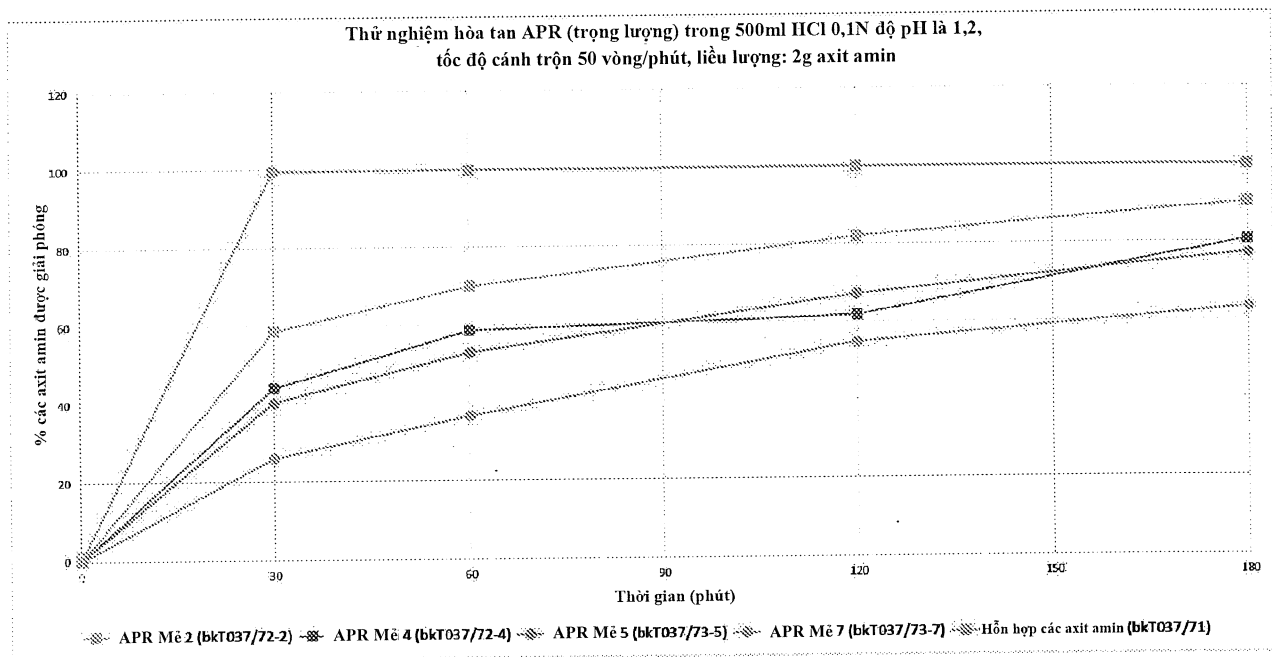
16/21

FIG.14



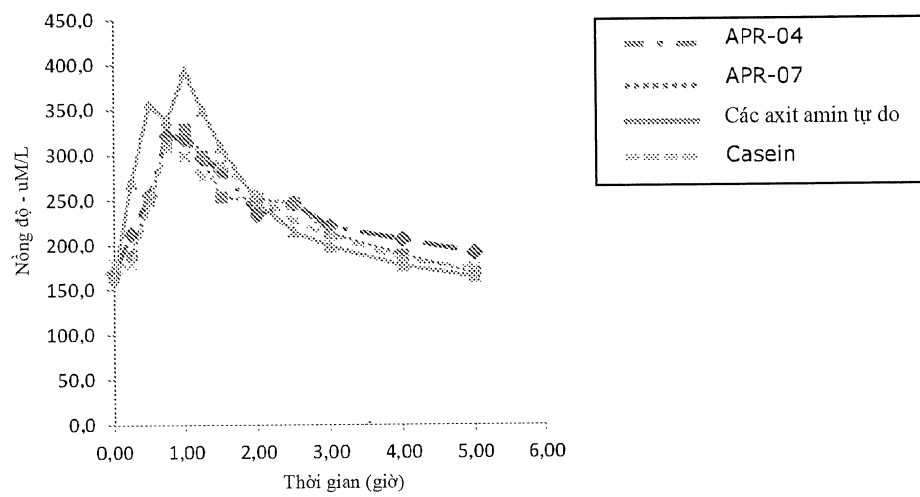
17/21

FIG.15

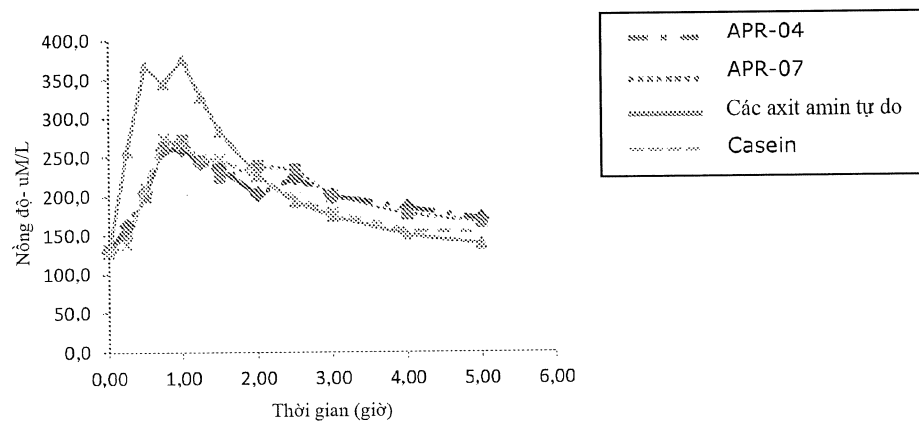


18/21

FIG.16

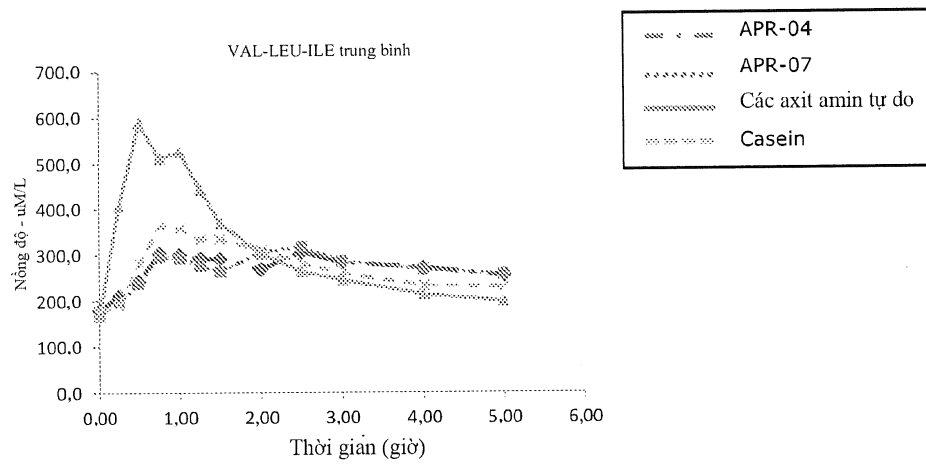


19/21

FIG.17

20/21

FIG.18



21/21

FIG.19

